

Aus dem Institut für Anaesthesie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. R. Frey)

DER EINFLUSS VON
ORNITHIN⁸-VASOPRESSIN (POR 8)
AUF DIE WIRKUNGSZEIT DES MEPIVACAINS
BEI SUBCUTANER INFILTRATION

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

Vorgelegt von
Theresita Dudeck, geb. Pohl
aus Völklingen/Saar

Mainz 1967

Aus dem Institut für Anaesthesie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. R. Frey)

DER EINFLUSS VON
ORNITHIN⁸-VASOPRESSIN (POR 8)
AUF DIE WIRKUNGSZEIT DES MEPIVACAINS
BEI SUBCUTANER INFILTRATION

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu MAINZ

Vorgelegt von
Theresita DUDECK, geb. Pohl
aus Völklingen/Saar
MAINZ 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung

I. Ziel der Arbeit

Die pharmazeutische Forschung ist seit jeher bemüht, eine vom klinischen Standpunkt aus gesehene wertvolle Eigenschaft eines bestimmten Wirkstoffes in ihrer Selektivität zu erhöhen. Für eine solche Bearbeitung haben sich die Vasopressine als sehr lohnend erwiesen. Ihre beiden bekannten physiologischen Haupteigenschaften - antidiuretische und pressorisch-vasokonstriktorische Wirksamkeit - können je nach Abänderung des Vasopressinmoleküls selektiv gestaltet, d. h. zugunsten der einen oder der anderen verschoben werden. Der vasokonstriktorische Effekt konnte bisher in der praktischen Medizin kaum nutzbar gemacht werden, da die Wirkung auf die Niere spezifischer ist, z. B.: bei intravenöser Verabreichung von Vasopressin tritt die Hemmung der Diurese bereits bei kleineren Dosen auf als die Vasokonstriktion. Erst nachdem es gelungen war, durch zielbewußte Strukturänderungen das Verhältnis der Aktivitäten erheblich zugunsten der pressorischen zu ändern, hat diese klinisch-therapeutisch Bedeutung erlangt.

POR 8 ist ein erst kürzlich entwickeltes Vasopressinanalogen, das bisher in der Natur nicht nachgewiesen werden konnte. Es soll auf seine vasokonstriktorische Eigenschaft als Zusatz zu einem Lokalanaesthetikum (Mepivacain) geprüft werden. In Form rhombenartiger subcutaner Infiltrationen werden im doppelten Blindversuch vergleichende Untersuchungen über seine Wirksamkeit im Vergleich zu Adrenalin gemacht, das bis heute - trotz seiner erheblichen Nebenwirkungen - das gebräuchlichste und wirksamste Vasokonstringens ist. Die Untersuchungen sollen einerseits Auskunft geben über Analgesie und Temperaturänderung in den ischämisierten Hautbezirken, andererseits darüber informieren, inwieweit die veränd-

gerte anaesthetische Wirkung von der jeweiligen Dosierung abhängig ist.

II. Lokalanaesthesie und Vasokonstriktoren

1. Geschichte

Solange man medizinische Geschichte überblicken kann, besteht der dringliche Wunsch, den Schmerz in geeigneter Weise zu beherrschen. Entsprechend wirkende pharmakologische Substanzen waren nicht bekannt. Daher suchte man schon im Altertum nach physikalischen Methoden, die geeignet waren, vor allem bei kleinen körperlichen Eingriffen, eine örtliche Betäubung und Schmerzlinderung herbeizuführen. Nach Kilian (40) berichten Überlieferungen, daß bereits in der arabischen Heilkunst die Umschnürung der Glieder zur Schmerzlinderung und Blutspargung angewandt worden ist. In der Renaissance hat dieses Vorgehen erneut an Bedeutung gewonnen. Um 1600 versuchte Valverde in Italien im Operationsfeld durch Kompression des Gewebes, seiner Nerven und Gefäße Schmerzlinderung zu erzielen. Bouisson pflegte bei Hasenschartenoperationen die Wundränder durch Quetschung unempfindlich zu machen. Johann Friedrich Dieffenbach (1792-1847) legte in der pränarkotischen Phase seines Schaffens besondere Lippenklemmen an.

Friedrich Esmarch (1823 - 1908) hat zur künstlichen Blutleere die Abschnürung der Glieder empfohlen. Dabei beobachtete er eine deutliche Herabsetzung der Sensibilität, deren Ursache - ob durch Blutleere oder eine vorübergehende Funktio laesa bedingt - unter den Wissenschaftlern seiner Zeit umstritten war.

Boeri und Silvester entdeckten, daß während einer Druckanaesthesie zunächst die Tast- und Berührungsempfindung, dann die Temperaturempfindung ausfallen; die Schmerzempfindung aber sehr resistent sei. Für die

echte Lokalanästhesie trifft dieses nicht zu. Hierbei fällt zuerst die Schmerzempfindung, dann der Temperatur- und zuletzt der Tast- und Berührungssinn fort.

Ein anderer Weg, Schmerzlosigkeit zu erzielen, besteht in der Ausnutzung von Kälte. Sie geht auf Marco Aurelio Severino (1580-1656) in Italien zurück und wurde von Thomas Bartholinus (1616-1680) übernommen. Beide verwandten Eis und Schnee zur lokalen Schmerzbekämpfung (70).

1807 amputierte Dominique Jean Larrey (1766-1842), Leibarzt Napoleons, auf dem Schlachtfeld von Preußisch Eylau unter strengem Frost von -29°C zahlreiche verwundete Soldaten völlig schmerzfrei infolge der starken Auskühlung. Amerikanische Chirurgen haben auf Grund dieser und ähnlicher Erfahrungen im 2. Weltkrieg eine Unterkühlungstechnik der Glieder für schmerzlose Amputationen nach schweren Verletzungen entwickelt, wodurch Schock und verzögerte Heilung durch Infekte weitgehend ausgeschlossen werden können (40).

In Deutschland wurde die Idee, Kälte als Anaesthetikum zu verwenden, von Karl-Ludwig Schleich (1859-1922) aufgegriffen und weiterentwickelt (Kältespray).

Die eigentliche Entwicklung der modernen Lokalanästhesie beginnt mit den Versuchen, schmerzlindernde Medikamente unter die Haut oder in unmittelbare Nachbarschaft der Nerven zu bringen. 1839 punktierte E. A. Washington die Haut und injizierte Morphinlösung. 1853 bringt Alexander Wood (1817-1884) durch subcutane Injektion Morphinlösung in unmittelbare Nähe der Nerven (69).

Der Erfolg bahnt sich an, als man die Wirkung des Kokains als starkes Lokalanaesthetikum erkannte. Durch Francesco Pizarro und seine Söldner gelangte es 1532 nach Europa. Sie waren bei der Eroberung Perus erstmals mit Kokain in Berührung gekommen. Die Indios trüfelten den Saft der Kokablätter in schmerzhaft Wunden und steigerten ihre Leistungsfähigkeit durch das Kauen der Blätter. Erst 1859 gelangte mit der österreichischen Fregatte Novara durch Carl von Scherzer genügend Material an getrockneten Kokablättern nach Europa. Wöhler in Göttingen erhielt davon einiges, so daß er Untersuchungen anstellen konnte. Während 1855 Gädcke und Albrecht nur ein Gemisch von Koka-Alkaloiden aus den Kokablättern isolieren konnten, ist es 1860 Albert Niemann, einem Schüler Wöhlers, gelungen, das reine Alkaloid darzustellen, das seit dieser Zeit Kokain genannt wird. Nebenbei stellten Wöhler und Niemann eine desensibilisierende Wirkung des Kokains auf der Zunge fest. Nach dem frühen Tode Niemanns führte Wilhelm Lossen die Untersuchungen weiter und ermittelte die Summenformel für Kokain (71).

Karl Koller erkannte auf Anregung von S. Freud die außerordentliche klinische Bedeutung des Kokains für die operative Heilkunst. Er führte 1884 die Kokainanaesthesie in der Augenheilkunde ein. Willstätter verdanken wir die Aufklärung der Struktur und die Vollsynthese. Sie führte bald danach zur Entdeckung der Isomeren des Kokains: Psicain und Tropakokain[†]). Entscheidend wurde die Entdeckung des Novokains, das 1905 von Einhorn (1857-1917) und Mitarbeitern entwickelt wurde.

[†]) Alle anderen Abkömmlinge blieben ohne Bedeutung.

In Deutschland hat Maximilian Oberst (1849-1925) den Gedanken der Kokaininfiltration aufgegriffen. Er versuchte, unter Kenntnis der Gefahren (Sucht, Kreislaufkrisen, Todesfälle durch Herzstillstand in allen Ländern, in denen mit Kokain gearbeitet worden war), die Konzentration so niedrig wie möglich zu halten. Dies erreichte er durch Umschnürung an der Basis des betreffenden Gliedes. Hierdurch fixierte er schwache Lösungen und vermied die rasche Resorption. Bereits 1890 wurde die Wirksamkeit seines Verfahrens durch Pernice und andere bestätigt. Krogus brachte 1894 den Nachweis, daß die künstliche Blutleere ohne Zweifel es ermögliche, die Konzentration auf ein Minimum zu reduzieren. 1898 führte Bier die erste Periduralanaesthesie mit Kokain durch.

Damit waren der modernen Lokalanaesthesie neue Wege eröffnet, und es begann die Suche nach geeigneten Lösungen, die in Kombination miteinander Analgesie und Vasokonstriktion garantierten. Diese moderne Ausgestaltung der Lokalanaesthesie verdanken wir Heinrich Braun (1862-1934). 1901 haben Aldrich und Takamine unabhängig voneinander Adrenalin in kristalliner Form aus Nebennieren von Tieren isoliert. Kurz darauf gelang die Aufklärung der chemischen Struktur und die Vollsynthese. Es wurde von Parke, Davis und Co. in London in den Handel gebracht. Braun ließ sich diesen Stoff kommen. Er versuchte sich die Erfahrungen von Oberst, der durch Umschnürung, d. h. Unterbrechung der Zirkulation die Konzentration des Kokain herabsetzen konnte und die Erfahrungen von Schleich, der die Kälte für genau dieselben Zwecke benutzte, nämlich: Vasokonstriktion der Arterien und arteriellen Kapillaren, zunutze zu machen. In Quaddelversuchen an sich selbst und an anderen betreibt er so die ersten erfolgreichen Studien über die pharmakologische Fixation des Lokalanaesthetikums am Ort der Injektion. Als Lokalanaesthetikum verwandte er Novokain.

Damit war eine bedeutende Wende in der Geschichte der Lokalanästhesie eingetreten. Nun konnte man auf das natürlich vorkommende Kokain mit seinen Nebenwirkungen verzichten. Adrenalin ermöglichte die völlige Ausnutzbarkeit der neuen synthetischen Lokalanästhetika, die ja meist gefäß-erweiternd wirken, in bezug auf Wirkungsdauer und Vasokonstriktion. Wegen gelegentlicher Zwischenfälle und ernster Schädigung durch das Adrenalin als Zusatzmittel hat man eine ganze Reihe sympathikomimetischer Mittel hergestellt, um verträglichere Präparate zur Hand zu haben. Auch Hypophysen-Hinterlappen-Hormone hat man als Vasokonstringentien erprobt. Doch sie alle konnten das Adrenalin nicht ersetzen. Erst die neuen vollsynthetischen Vasopressinanaloga, die ihrer chemischen Struktur nach zyklische Peptide sind und deren pharmakologische Haupteigenschaften die lokale Vasokonstriktion ist, scheinen in Zukunft das zu ermöglichen, was bisher nur Wunsch gewesen ist: eine gute wirkungsvolle Anaesthetie ohne das Risiko ernsthafter Schädigungen durch den Zusatz.

2. Anforderungen an den Zusatz

Nach Möller (51) versteht man unter Lokalanästhetika Stoffe, die in geeigneter Weise appliziert imstande sind, die Erregbarkeit und das Leitungsvermögen der peripheren Nerven reversibel aufzuheben ohne gleichzeitig toxische Nebenwirkungen hervorzurufen.

Der Zusatz soll eine vorübergehende Unterbrechung der Durchblutung bewirken, so daß der lokalanaesthetisierende Stoff Zeit findet, sich an das Gewebe zu binden und die Resorption nach Wiederherstellung der Blutzirkulation nur langsam erfolgt, wodurch die Toxizität herabgesetzt wird. Der Zusatz selbst wirkt nicht lokalanaesthetisierend, aber die durch ihn ausgelöste Blutleere des

Gewebes hat möglicherweise zur Folge, daß die Nervenbahnen vom anaesthetisierenden Stoff leichter beeinflußt werden.

Durch den Zusatz wird:

1. Die Dauer der Anaesthetie verlängert, indem der Stoff länger an der Injektionsstelle liegen bleibt.
2. Die Toxizität des injizierten Anaesthetikums herabgesetzt.
3. Der anaesthetisierende Effekt des injizierten Stoffes erhöht, d. h. infolge langsamer Resorption kann mit schwächeren Konzentrationen eine volle Anaesthetie erzielt werden und
4. durch die Ischämie des Gewebes die Blutungsgefahr während der Operation stark vermindert.

Die Verlängerung der Anaesthetiedauer ist leicht am Quaddelversuch am Menschen nachzuweisen. Hinsichtlich der Herabsetzung der Toxizität sei auf die umfangreichen Arbeiten von Schaumann 1941 (60) hingewiesen.

Um eine risikolose klinische Anwendung zu erzielen, werden noch eine Reihe andere Erwartungen an den Zusatz geknüpft:

1. Eine genügende chemische Stabilität, damit die Gefäßwirksamkeit erhalten bleibt.
2. Chemische Verträglichkeit mit dem anaesthetisierenden Wirkstoff.
3. Nach Möglichkeit sollte die vasopressorische Substanz keine unerwünschten Nebenwirkungen haben: wie lokale Reizung und irreversible Gewebsschädigung; zu lang anhaltende Gefäßkontraktion mit Rückwirkungen auf Herz-, Kreislauf- und Zentralnervensystem; und keine allergischen Reaktionen hervorrufen.
4. Am Orte der Applikation sollte keine paradoxe Situation in Erscheinung treten: statt Gefäßverengung eine reaktive Dilatation, wie sie bei Adrenalinüberdosierung auftritt und Anlaß zu Nachblutungen gibt, oder anstelle langsamer Resorption eine zu rasche, und statt Entgiftung eine Steigerung der Giftigkeit. Diese unerwarteten Nebenerscheinungen, die meist zu toxischen Kreislaufveränderungen führen, sind bekannt und mehrfach beschrieben. Sie treten nicht nur bei endobronchiaier Installation (Bronchographie und Bronchoskopie) von Adrenalin und anderen Vasokonstrin-

gentien als Zusatz zum Lokalanaesthetikum auf, sondern allgemein bei zu rascher Resorption aus gefäßreichen Gebieten (Hals- und Kopfgebiet, Analregion, Urogenitalbereich) (39).

5. Verträglichkeit mit der Vollnarkose, d. h., keine Steigerung der Sensibilität des Myocards.

Unter Berücksichtigung der eben angeführten Gesichtspunkte wird verständlich, wie schwierig es ist, den idealen Zusatz zu finden.

3. Klassifikation der Zusätze - Wirkung und Nebenwirkung

Wir unterscheiden drei klinisch bedeutsame Vasokonstriktorengruppen.

1. Die Katecholamine und ihre Derivate
2. Das Hypertensin und ähnliche Verbindungen
3. Die neurohypophysären Peptide.

Ad 1.: Der Prototyp der Katecholamine ist das Adrenalin oder Suprenin. Es ist als erstes aller Hormone bereits 1901 aus Extrakten des Nebennierenmarks in kristalliner Form gewonnen worden. Kurze Zeit später wurde es von Stolz synthetisiert. Es liegt im Organismus in L-Form vor, in Handelslösungen als salzsaures Salz. Chemisch ist es ein Derivat des Brenzkatechins. Als vasokonstriktorisches Zusatz zum Lokalanaesthetikum wurde es 1905 von Heinrich Braun eingeführt. Schon lange vor seiner Isolierung aus dem Nebennierenmark war seine gefäßverengende Wirkung bekannt. Metzger drückten Schweinenebennieren auf Schnittverletzungen der Haut und brachten so rasch die Blutungen zum Sistieren.

Experimentell wird seine vasokonstriktorische Wirksamkeit am Laewen Tendelenburgschen Froschdurchströmungspräparat nachgewiesen (48). Dabei wird die Durchströmungsgeschwindigkeit in Tropfen pro Minute gemessen. Seine Angriffspunkte

sind α und β -Rezeptoren der sympathischen Nervenendigungen. Die α -Rezeptoren haben überwiegend erregende Funktion: Kontraktion der glatten Muskulatur der Gefäße und des Uterus; auf die glatte Muskulatur des Darmes dagegen wirken sie hemmend. Sie sind mitverantwortlich für die Erschlaffung des Darmes, die allerdings durch α - und β -Rezeptoren vermittelt wird (Kuschinsky und Lüllmann 1966). Die β -Rezeptoren wirken meist hemmend und sind verantwortlich für die Erschlaffung der glatten Muskulatur, wie sie sich z. B. im Darm-, Uterus- und der Bronchialmuskulatur findet; auf das Myocard üben sie jedoch eine erregende Funktion aus.

Adrenalin ist ein sehr starkes und lang anhaltendes Vasokonstringens. Die Vasokonstriktion betrifft Arterien, Kapillaren und Venen. Nicht alle Gefäßabschnitte werden gleich stark stimuliert. Am stärksten werden die Gefäße im Splanchnicusgebiet und in der Haut kontrahiert. Seine Wirkung auf das kardiovaskuläre System zeichnet sich aus durch eine maximale Stimulation der Herzfähigkeit, vermehrtes Schlagvolumen, erhöhter O_2 -Bedarf des Herzmuskels und Dilatation der Coronarien, die im Ernstfall nicht ausreicht, um den erhöhten O_2 -Bedarf des Herzens zu kompensieren. Adrenalin erzeugt außerdem eine Hyperglykämie durch Förderung der Glykogenolyse in der Leber und ruft beim Menschen eine Grundumsatzsteigerung von etwa 15 bis 40 % hervor.

(Für diese Wirkung hat Furchgott einen spezifischen χ -Rezeptor vorgeschlagen, der, so Ahlquist, (1966): "sehr sinnvoll erscheint".) Das besondere Interesse galt in den letzten Jahren der örtlichen Wirksamkeit des Adrenalins, wodurch die zahlreichen toxischen Gewebsreaktionen nach lokaler Infiltration eine annähernde Erklärung gefunden haben. Der lokalvasokonstriktorische Effekt des Adrenalins betrifft die Kapazitäts- und Resistenzgefäße (Nordquist und

Dhuner (54); Klingenström (41)). Dies führt zu einer lokalen Stoffwechselsteigerung mit erhöhtem O_2 -Verbrauch und lokaler Acidosis. Gewebshypoxie und Acidose wiederum können einerseits zu einer reaktiven Dilatation einiger Gefäßabschnitte im mikrozirkulatorischen Gefäßnetz führen, in deren Folge postoperative Haematome auftreten können (Askrog (2)) und andererseits eine lokale bakterielle Infektion begünstigen und die Wundheilung erheblich beeinträchtigen (Bodvall und Rais (13)). Das experimentelle Ergebnis an Ratten (Klingenström (43)), wonach die Überlebensrate der Hautlappchen nach subcutaner Injektion von Lidocain-Adrenalin bedenklich klein ist, entspricht in etwa der klinischen Erfahrung, die gezeigt hat, daß man nach örtlicher Betäubung unter Adrenalinzusatz des öfteren Hautnekrosen, subcutane Nekrosen; Gangrän der Finger und Zehen sogar mit tödlichen Folgen beobachten konnte.

Die kardialen Zwischenfälle und die schweren toxischen Kreislaufschäden treten vorwiegend bei der therapeutischen Anwendung der Substanz in Form einer iv- oder im-Injektion auf; und nur unter unglücklichen Umständen in Verbindung mit Lokalanästhetika.

NEBENWIRKUNGEN:

1. Herz- und Kreislauf

Gefahr heterotroper Reizbildung, Extrasystolen, Kammerflimmern, exitus letalis durch Herzstillstand

Stürmischer Blutdruckanstieg, zentrale Hypoxaemie des Atemzentrums.

2. Metabolismus

a) generell: - Stoffwechselsteigerung - Hyperglykaemie durch Glykogenolyse in der Leber.

ß) lokal: - Stoffwechselsteigerung - erhöhter O_2 -Verbrauch - Acidose - **reaktive Hyperaemie** (infolge Dilatation von Kapillaren und Venolen)

3. Allergische Reaktionen: Lokal und allgemein

4. Örtliche Schäden: - erhöhte Neigung zu postoperativer Blutung und Ödem-
bildung - verzögerte Wundheilung - bakterielle Superinfektion - Haut- und
subcutane Nekrosen - Gangrän.

Wirkung und Nebenwirkungen bei der Anwendung von Noradrenalin sind im
Prinzip die gleichen; nur schwächer und weniger zahlreich. Noradrenalin wirkt
stimulierend über die α -Rezeptoren der Gefäßmuskulatur.

Hierdurch wird ersichtlich, daß die Anwendung der Katecholamine als vasokon-
striktorische Substanzen in Verbindung mit einer lokalanaesthesierenden Lösung
immer problematisch und mit erheblichen Risikofaktoren belastet ist. Diese Risi-
kofaktoren gaben die Veranlassung, nach wirksameren ungefährlicheren synthe-
tischen Pharmaka zu suchen.

Ad 2.: Die Vertreter dieser Gruppe sind lineare Polypeptide. Das bekannteste
ist das Hypertensin.

Die synthetischen Substanzen sind den natürlich vorkommenden sehr ähnlich.

Die natürlichen werden nach den neuesten Erkenntnissen (Braunsteiner 1967 (15))
in der Niere gebildet. Freiwerdendes Renin baut Angiotensinogen zu Angioten-
sin I und Angiotensin II ab. Dieses übt eine direkte Wirkung auf die Gefäßwände
aus; aktiviert jedoch in erster Linie das wiederum gefäßwirksame Aldosteron aus
der Nebenniere, das vermehrt Natrium aus dem Tubulusapparat rückresorbiert.

Durch das Zusammenwirken dieser Faktoren wird eine kräftige Vasokonstriktion
hervorgerufen, die empirisch für Hypertensin längst bekannt ist. Diese Vasokon-
striktion hat eine erhebliche Blutdruckwirksamkeit zur Folge, während der vaso-
konstriktorische Effekt auf die lokale Blutzirkulation unbedeutend ist (Berde
(11) u. a.).

Die pharmakologischen Eigenschaften und die kardiovaskuläre Wirksamkeit des Hypertensins haben Nickerson und Sutter (53) wie folgt zusammengefaßt:

- 1) Erhöhung des peripheren Widerstandes mit vermehrter Herzbelastung
- 2) Verengung der Coronarien mit verminderter Herzleistung
- 3) Verengung der Nierengefäße mit Abnahme der glomerulären Filtratmenge.

Nach tierexperimentellen Studien aus dem Bereich der Mikrozirkulation (Cerletti (23)) scheinen Angiotensin und die Katecholamine einen signifikant verschiedenen Effekt auf den venösen Teil der terminalen Strombahn zu haben. Im Gegensatz zu NOR-Adrenalin verengt Angiotensin nur die präkapillaren Resistenzgefäße und übt keinen oder nur einen geringen Einfluß auf die Kapazitätsgefäße aus. (Burch (20) und de Pasquale (55) - Folkow (29)). Diese präkapillare Vasokonstriktion ist schwach, ermöglicht aber einen besseren Bluteintritt in die Kapillaren. Andererseits wird hierdurch die Neigung zur Stase und Atonie im venösen Mikrogefäßsystem erhöht.

Ad 3.: Die neurohypophysären Peptide werden später zusammenhängend behandelt.

4. Spezifische Angriffspunkte in der Peripherie

Gerade in den letzten Jahren sind Vertreter der drei oben genannten Klassen: Octopressin - als synthetisches Vasokonstringens vom neurohypophysären Typ; Adrenalin oder NOR-Adrenalin - als Vertreter der Katecholaminreihe und Hypertensin - als vasopressorische Substanz mit Angiotensincharakter in zahlreichen Untersuchungen an Mensch und Tier auf ihre lokalschämisierende Wirkung vergleichend geprüft worden. Bei der Auswertung der erhobenen Befunde fällt auf, daß die Reihenfolge der Wirkungsstärken der drei Typen von Vasokonstri-

toren keineswegs aus der blutdruckerhöhenden Wirkung abgeleitet werden kann. Zum Beispiel: Angiotensin - ein wirksames blutdruckerhöhendes Mittel - erweist sich immer als ein überraschend schlechtes Vasokonstringens.

Hinsichtlich der Wirkungsstärke weisen die neurohypophysären Peptide die höchste Aktivität aus, die Katecholamine nehmen eine Mittelstellung ein, das Angiotensin tritt in seiner Wirkung als lokalischämisierende Substanz zurück.

Um Vasokonstriktoren pharmakologisch differenzieren zu können, werden vornehmlich Wirkungsstärke und Wirkungsdauer untersucht. Klinisch bedeutungsvoller ist es, die unterschiedlichen Angriffspunkte dieser Substanzen an verschiedenen Abschnitten der terminalen Strombahn zu erforschen. Nach Folkow (1959 (28)) besteht diese aus funktionell definierten, in Reihe geschalteter Gefäßabschnitte: Resistenz-, Austausch- und Kapazitätsgefäße.

Die Resistenzgefäße sind vorwiegend Arteriolen und bestehen aus Prä- und Postkapillaren. Sie sind verantwortlich für den peripheren Widerstand, den hydrostatischen Kapillardruck und auf Grund der Sphinktergefäße für die Größe der kapillaren Austauschfläche.

Die Austauschgefäße sind die eigentlichen Kapillaren. Sie sind die wichtigsten Bestandteile des peripheren Gefäßnetzes. Sie besitzen keine glatten Muskelzellen. Durch sie findet der direkte Austausch zwischen Blut und Gewebe statt.

Die Kapazitätsgefäße sind hauptsächlich kleinere Venen. Ihre Bedeutung liegt in der Haemodynamischen Veränderung des venösen Teiles des Kreislaufes. Sie regulieren den venösen Rückfluß und den Blutgehalt im Gewebe. Sie enthalten etwa 70 % des gesamten Blutvolumens.

So haben Untersuchungen an der Hinterextremität der Katze (Mellander (49) 1960, Folkow (29) und Mitarbeiter 1961) gezeigt, daß Angiotensin auf die Resistenzgefäße; die Katecholamine (NOR-Adrenalin) sowohl auf die Resistenz- als auch auf die Kapazitätsgefäße kontrahierend wirkt, während Octapressin in erster Linie einen selektiv pressorischen Effekt auf die Kapazitätsgefäße ausübt.

Im gleichen Sinne sprechen rheoplethysmographische Fingeruntersuchungen am Menschen von Burch und de Pasquale (19); - mikroskopische Untersuchungen am Mesoappendix der Ratte (Zweifach (68)); niedrige Konzentrationen von Octapressin verengen zunächst die Venolen, größere Mengen erst beeinflussen die Kapillaren und noch größere Mengen die Arteriolen, - und die klinischen Beobachtungen von Klingenström und Westermark (1963 (41)), wonach bei vergleichenden Farbrektionen der Haut am menschlichen Unterarm im ischämischen Bereich der subcutanen Adrenalin- und NOR-Adrenalininfiltration im Gegensatz zu Octapressin nach anfänglicher Blässe eine sekundäre lividhyperaemische Phase auftritt. Messungen der Sauerstoffspannung (1964 (42)) in den ischämischen Hautbezirken haben ergeben, daß dieser sekundäre Effekt in den durch Katecholamine ischämisierten Hautarealen durch eine verminderte Sauerstoffversorgung des Gewebes hervorgerufen wird. In dem durch Octapressin ischämisierten Gebiet blieb die Sauerstoffspannung nahezu unverändert.

Berde und Mitarbeiter haben 1964 ähnliche Versuche durchgeführt, wobei sie an vier Tierarten - Kaninchen, Ratten, Meerschweinchen und Mäusen - unter Verwendung von vier verschiedenen Techniken folgendes geprüft haben: (11)

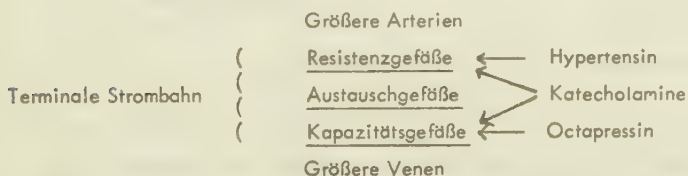
1. Einfluß von intracutan verabreichtem Octapressin, Adrenalin, Hypertensin auf die lokale Radioaktivität der Infiltrationsstelle auf der Abdominalhaut des Kaninchens.

2. Verlängerung der intracutan^{en} Lokalanästhesie, hervorgerufen durch 0,5 %iges Procain, durch Octapressin, Adrenalin und Hypertensin beim Meerschweinchen.
3. Hemmung des durch Bradykinin und Tryptamin ausgelösten Ödems der Rattenpforte durch gleichzeitige lokale Verabreichung von Octapressin, Adrenalin und NOR-Adrenalin.
4. Verlängerung der Latenzzeit des Strychninkrampfes nach subcutaner Verabreichung der drei Vasokonstrirentypen bei der Maus.

Im Prinzip war das Ergebnis immer das gleiche:

Am stärksten wirksam war Octapressin, am wenigsten Hypertensin; die Katecholamine nahmen eine Mittelstellung ein.

Diese recht erheblichen Unterschiede in der Wirksamkeit der Vasokonstriktoren haben Berde und Cerletti veranlaßt, die Ursache in den unterschiedlichen Hauptangriffspunkten der drei Wirkstoffe an den verschiedenen Abschnitten der terminalen Strombahn zu suchen (10). Sie haben die vasokonstriktorischen Effekte dieser Substanzgruppen in folgender Weise schematisch dargestellt:



Man kann aus diesem Diagramm ersehen, daß das vasokonstriktorische Prinzip der neurohypophysären Peptide abgegrenzt werden kann von dem der anderen Vasokonstriktorenguppen. Die pressorischen Effekte der neurohypophysären Peptide, zu denen auch POR- 8 gehört, scheinen in erster Linie die Kapazitäts-

gefäße der terminalen Strombahn zu treffen, wobei die direkten Angriffspunkte Rezeptoren der Gefäßmuskulatur sind und nicht wie bei den Katecholaminen Rezeptoren der sympathischen Gefäßinnervation.

III. Neurohypophysäre Peptide

1. Natürliche Hormone

In der Natur sind bis heute sechs neurohypophysäre Hormone (12) entdeckt und identifiziert worden. Das zuletzt Entdeckte ist das Mesotocin, das 1964 von Acher und Mitarbeitern (1) aus dem neurohypophysären System des Frosches isoliert und in seiner chemischen Struktur aufgeklärt worden ist. Es ist dem Oxytocin verwandt und kommt nur bei Amphibien und Lungenfischen vor.

Die chemische Struktur aller natürlichen neurohypophysären Hormone konstituiert sich nach einem ganz bestimmten Schema. Dies besteht aus einem großen zyklischen Teil mit sechs Aminosäureresten und einem linearen Teil mit drei Aminosäureresten. Dieser Grundstruktur hängen eine Reihe mehr oder weniger langer Seitenketten an (siehe Abb. 1).



Abb. 1: Chemische Struktur des Vasopressin - Moleküls mit dem zyklischen Teil von 6 Aminosäureresten (1-6) und der linearen Seitenkette von 3 Aminosäureresten. Die drei reaktiven Gruppen sind umrahmt.

Verwendet man bei der schematischen Darstellung die üblichen Abkürzungen für Aminosäurereste, so fällt auf, daß sofern ihre Moleküle identische Aminosäurereste enthalten, diese immer die gleiche Stellung einnehmen. Zum Beispiel: Alle bisher identifizierten neurohypophysären Hormone enthalten in Position 1 und 6 zwei Cystinreste, alle enthalten ein Tyrosinrest in Position 2, ebenso enthalten alle in Position 9 ein Glycinamidrest usw. Unterschiedliche Aminosäurereste finden sich nur in den Positionen 3, 4 oder 8 (vgl. hierzu folgende Tabelle).

	Name	Schematische Strukturformel	Phylogenetische Verteilung
Hormone vom Typ des Vasopressins	Lysinvasopressin	$H-Cys^2-Tyr^3-Phe^4-Gln^5(=NH_2)-Asp^6(=NH_2)-Cys^7-Pro^8-Lys^9-Gly-NH_2$	Schwein, Nilpferd, Ratte
	Argininvasopressin	$H-Cys^2-Tyr^3-Phe^4-Gln^5(=NH_2)-Asp^6(=NH_2)-Cys^7-Pro^8-Arg^9-Gly-NH_2$	viele Säuger
	Vasotocin	$H-Cys^2-Tyr^3-Ile^4-Gln^5(=NH_2)-Asp^6(=NH_2)-Cys^7-Pro^8-Arg^9-Gly-NH_2$	Wirbeltiere ausgenommen Säuger
Hormone vom Typ des Oxytocins	Oxytocin	$H-Cys^2-Tyr^3-Ile^4-Gln^5(=NH_2)-Asp^6(=NH_2)-Cys^7-Pro^8-Leu^9-Gly-NH_2$	zahlreiche Wirbeltiere, besonders Säugtiere und Vögel
	Mesotocin	$H-Cys^2-Tyr^3-Ile^4-Gln^5(=NH_2)-Asp^6(=NH_2)-Cys^7-Pro^8-Ile^9-Gly-NH_2$	Angelfische, Latimeria
	Schilphypophysäres Mesotocin	$H-Cys^2-Tyr^3-Ile^4-Ser^8-Asp^9(=NH_2)-Cys^7-Pro^8-Ile^9-Gly-NH_2$	Manche Knochenfische

Abb. 2: Schematische Strukturformel und phylogenetische Verteilung der sechs bis heute in der Natur nachgewiesenen neurohypophysären Hormone (nach Berde (1965)).

Die phylogenetische Verteilung dieser sechs neurohypophysären Peptide und ihre charakteristische Hauptwirkung gehen ebenfalls aus Abb. 2 hervor.

Aus dem Hypophysen-Hinterlappen des Menschen lassen sich zwei Hormone gewinnen, die sich in ihrer Wirkung wesentlich voneinander unterscheiden. Sie werden wahrscheinlich in den Kerngebieten des Hypothalamus (56) gebildet und von dort entlang bestimmter Nervenbahnen in die Hypophyse transportiert.

Diese sind das Oxytocin und das antidiuretische Hormon Vasopressin. Sie unterscheiden sich durch den Gehalt an zwei verschiedenen Aminosäureresten, je

einen im Ring und einen in der Seitenkette.



Abb. 3: Schematische Strukturformel der beiden Hypophysen-Hinterlappenhormone des Menschen

In der Natur sind zwei Vasopressine bekannt. Beide haben einen Phenylalaninrest in Position 3; in Stellung 8 Aminosäurereste mit basischem Charakter, eines Arginin, das andere Lysin. Das Vasopressin des Menschen ist ein Arginin-Vasopressin, so auch die der meisten Säuger; Lysin-Vasopressin wurde nur beim Schwein, beim Nilpferd und beim Pekari nachgewiesen (vgl. Abb. 2) (12).

Oxytocin

1953 haben du Vigneaud und Mitarbeiter das Oxytocin als erstes (66) der neurohypophysären Hormone in reiner Form isoliert, seine Konstitution aufgeklärt und synthetisiert.

Seine Wirkung erstreckt sich auf den Uterus und die Milchdrüsen. Der Uterus wird durch Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt; während der Effekt an den anderen Muskeln nur gering ist. Auf die während der Schwangerschaft vorbereiteten Milchdrüsen in der Brust wirkt es auspressend, d. h. unter der Einwirkung von Oxytocin kommt es zu Milchejektionen, nicht zu einer Förderung der

Milchsekretion. Diese Milchejektion beruht auf der konstringierenden Wirkung des Oxytocins auf die myoepithelialen Elemente in den Ausführungsgängen der Milchdrüsen (56).

Vasopressin

Das Vasopressin wurde ebenfalls durch du Vigneaud 1953 in seiner Struktur aufgeklärt (s. Abb. 1). Eigenartigerweise hat sich für das vorwiegend antidiuretisch wirkende Hormon die Bezeichnung Vasopressin erhalten, obwohl die Wirkung dieses Peptides auf den nicht isotonen Teil der renalen Wasserrückresorption diejenige auf das Gefäßsystem um ein Vielfaches übertrifft. Das Vasopressin hemmt die Ausscheidung des "osmotisch freien" Wassers in den distalen Tubulus-Abschnitten der Niere. Harris 1958 (31) konnte am Kaninchen zeigen, daß schwache elektrische Reize auf den Hypophysen-Hinterlappen und das Tuber cinereum genügen, um die typische antidiuretische Wirkung auszulösen ohne jede Gefäßverengung und Blutdruckwirkung. Danach scheint die antidiuretische Wirkung die physiologische und die vasopressorische eine mehr pharmakologische Wirkung zu sein. Sie tritt erst bei Injektionen höherer Konzentrationen auf, die physiologischerweise nicht ausgeschüttet werden.

Unter solchen Bedingungen bewirkt das Vasopressin eine Kontraktion der glatten Muskulatur, vor allem der Blutgefäße des Magen-Darmkanals, der Gallenblase, der abführenden Harnwege. Es hat keine direkte Wirkung auf das Herz; wirkt aber coronarverengend. Als Folge davon werden Herzarbeit und Herzminutenvolumen herabgesetzt. Die Gefäßkontraktion ist rein peripher. Haut- und Splanchnikusgefäße werden am stärksten, Muskelgefäße am wenigsten beeinflusst.

In der Therapie wird das Vasopressin vor allem wegen seiner antidiuretischen Wirkung angewandt (Diabetes insipidus). Seine Anwendung als blutdruckerhöhendes

Mittel oder als Vasokonstringens in der Lokalanästhesie ist wegen seiner Nebenwirkung erheblich eingeschränkt und in vielen Fällen sogar kontraindiziert.

Die biologischen Aktivitäten der neurohypophysären Hormone werden in internationalen Einheiten ausgedrückt. Eine internationale Einheit wird 0,5 mg des Standardpulvers gleichgesetzt. Dieses wird aus einem Hypophysen-Hinterlappenextrakt von Rindern durch Entfetten der fein zerhackten Drüsen mit Aceton, Trocknen und Pulverisieren gewonnen.

2. Die synthetischen Hormone

Seit der Darstellung des Oxytocins im Jahre 1953 sind über 100 Analoga und Homologa der neurohypophysären Peptide synthetisiert und auf ihre biologische Wirksamkeit geprüft worden. Dabei haben sich im Laufe der Jahre aus dem pharmakologischen Wirkungsspektrum der einzelnen Peptide 5 biologische Eigenschaften herauskristallisiert, die in fünf verschiedenen Testverfahren geprüft,

genügen, um das pharmakologische Profil einer solchen Substanz zu bestimmen. Diese sind:

1. Zunahme der Uteruskontraktion
(am isolierten Rattenuterus)
2. Sinken des arteriellen Blutdrucks
(Vasodilatation beim Hahn)
3. Kontraktion der Milchdrüse
(am laktierenden Kaninchen)
4. Zunahme des arteriellen Blutdrucks
(Vasokonstriktion an der Ratte)
5. Der antidiuretische Effekt
(ebenfalls an der Ratte).

Allerdings sind diese qualitativen und quantitativen Ergebnisse nur an Versuchstieren erhoben. Es tritt nun die Frage auf, inwieweit diese auf den Menschen übertragbar sind. Nach den Arbeiten von Saameli (1964 (51)) - in denen die

beim Menschen tokographisch gemessenen uterotonischen, d. h. oxytocischen Aktivitäten von fünf synthetischen Oxytocin-Analoga, den sog. oxytocinartigen pharmakologischen Aktivitäten dieser synthetischen Peptide gegenübergestellt werden - "scheint die Aussagekraft der üblicherweise verwendeten pharmakologischen Testgruppe als befriedigend" (10). Es läßt sich aber keine strikte Korrelation zwischen den in einem bestimmten pharmakologischen Verfahren erhobenen Aktivitäten und denen, in diesem Falle am menschlichen Uterus erhobenen Werten nachweisen. Man könnte zum Beispiel vermuten, daß ein Katzenuteruspräparat die Uterusaktivität beim Menschen mit größerer Sicherheit voraussagt als z. B. eine Versuchsanordnung, die auf der vasodilatatorischen Wirkung beim Hahn aufgebaut ist. Dies trifft jedoch nicht zu.

Den Sinn einer solchen umfangreichen Synthese von Homologa und Analoga der neurohypophysären Peptide haben Berde (10) und Cerletti vorwiegend unter drei Gesichtspunkten betrachtet:

1) "Diese synthetischen Peptide sind chemisch, physikalisch und biologisch gut definiert. Sie können daher als Vergleichssubstanzen eine bedeutende Rolle spielen bei der Entdeckung und Identifizierung weiterer Hormone: Natürlicher und pathologischer Hormone (vgl. Schwartz - Barttner (61)-Syndrom)".

2) "Vergleichende pharmakologische Untersuchungen chemisch verwandter Verbindungen können unmittelbare Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und der Aktivität der Substanzen deutlich werden lassen".

Zum Beispiel: Im Molekül der neurohypophysären Peptide finden sich drei sog. chemisch-reaktive Gruppen, die für die biologische Wirksamkeit der betreffenden Substanz mehr oder weniger ausschlaggebend sind. Diese sind: (vgl.

Abb. 1)

- 1) die Disulfidbrücke zwischen den beiden Cystinresten in den Positionen 1 und 6.
- 2) die freie Aminogruppe des Cystinrestes in Position 1 und
- 3) die phenolische Hydroxylgruppe des Tyrosinrestes in Position 2.

Im Falle des natürlichen menschlichen Vasopressins hat die freie Aminogruppe in Stellung 1 für die antidiuretische Wirksamkeit eine nicht unerhebliche Bedeutung. Dies zeigte sich bei der pharmakologischen Prüfung des von Huguenin und Boissonnas 1965 synthetisierten Desamino¹ - Arginin Vasopressin (37). Mit einer relativ selektiven antidiuretischen Wirksamkeit von 1 300 internationalen Einheiten pro mg ist dieses synthetische Peptid dreimal wirksamer als sein natürlicher Ausgangskörper.

Nicht unentbehrlich für die antidiuretische Wirksamkeit ist weiterhin die Disulfidgruppe (Molina und Mitarbeiter 1963) (52).

Weiterhin wird angenommen (Sawyer und Mitarbeiter (59) 1962), daß der basische Charakter des Aminosäurerestes in Position 8 von Bedeutung ist und der Abstand der basischen Gruppe vom linearen Tripeptidanteil (hierzu vgl. die Beispiele Lysin-8-Vasopressin und Ornithin-8-Vasopressin im Kapitel POR 8).

- 3) "Durch eine zielbewußte Strukturänderung dieser synthetischen Peptide kann die Spezifität, d. h. die Selektivität irgendeiner Wirkungskomponenten, die vom klinischen Standpunkt aus erwünscht ist, erhöht werden."

So ist es gelungen, durch systematische Abänderung des Vasopressinmoleküls die antidiuretische Wirksamkeit zu reduzieren und den vasopressorischen Effekt ungleich höher zu steigern. Durch Modifikationen in Position 2 und/oder 8 ist es möglich gewesen, das Verhältnis pressorische/antidiuretische Aktivität, welches in den Versuchsanordnungen bei der Ratte mit den in der Natur vorkommenden Vasopressinen das Verhältnis 1:1 ergibt, zunächst auf 2,7:1 (Octapressin),

dann auf 4,1:1 (POR 8), anschließend auf 9,6:1 (Phenyl-2-Ornithin-8-Vasopressin), 41:1 (Ornithin-8-Oxytocin) und sogar auf 218:1 (Phenyl-2-Ornithin 8 Oxytocin) zu steigern (9). (Berde und Mitarbeiter 1964)

Eine dieser Verbindungen mit selektiv vasokonstriktorischer Wirksamkeit, das Phenylalanin-2 Lysin-8-Vasopressin, genannt Octapressin, ist besonders eingehend geprüft worden. Klinisch-pharmakologische Untersuchungen (Guhl (30) 1961) haben gezeigt, daß im Falle des Octapressin das Verhältnis zwischen vasokonstriktorischer und anti-diuretischer Wirkung beim Menschen noch mehr zugunsten der vasokonstriktorischen verschoben ist als bei der Ratte.

Octapressin ist bereits als synthetischer Vasokonstriktor offiziell in die Therapie eingeführt^{†)}. Die Vorteile dieser Substanz gegenüber den herkömmlichen Vasokonstriktoren Adrenalin oder NOR-Adrenalin seien noch einmal kurz zusammengefaßt:

1. Intensive vasokonstriktorische Wirkung mit oder ohne Zugabe eines Lokalanästhetikums, wobei Octapressin direkt auf die Gefäßmuskulatur wirkt und nicht wie Adrenalin oder NOR-Adrenalin auf die Rezeptoren der sympathischen Gefäßinnervation (Hochuli 1962; Missura und Weder 1962; Bollobás 1963; Burghardt 1963 etc.).
2. Verhältnismäßig selektive Wirkung auf die Kapazitätsgefäße der terminalen Strombahn (Klingenström 1963 (41); Berde 1964 (11)).
3. Kompatibilität mit verschiedenen Narkosemitteln wie Cyclopropan, halogenierten Kohlenwasserstoffen oder anderen Narkosemitteln, bei denen sich sonst die Anwendung von Adrenalin oder NOR-Adrenalin wegen der bekannten Arrhythmien (Kamertachykardie, Kammerflimmern) verbietet (Hügin (35), Shanks (62)).
4. Hinsichtlich der Beeinflussung der Regionaldurchblutung senkt Octapressin den Portaldruck (Tsakiris und Bühlmann 1963) (65)) und steigert die Nierendurchblutung (Barer 1963; Berde 1964).

^{†)} Firma Sandoz AG, Basel.

5. Octapressin eignet sich zur Bekämpfung von Schockzuständen, die eine periphere Vasokonstriktion erfordern. Es führt zu einer Steigerung, sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks (Hershey (32)).

6. Octapressin ist außerordentlich gewebsfreundlich. Es wurden keinerlei Gewebeschädigungen beobachtet. Gelegentlich tritt Gesichtsblassheit auf, die aber ohne Bedeutung ist. Kontraindikationen sind nur gegeben bei Coronaraffektionen.

IV. POR 8

Im Rahmen der Synthese strukturverwandter Peptide haben R. Huguenin und R. Boissonnas im Jahre 1963 Ornithin⁸-Vasopressin, genannt POR 8, mit dem Molekulargewicht 1 042,2 synthetisiert (36). Dieses Peptid ist seiner chemischen Struktur nach den natürlichen Hormonen Lysin- und Arginin-Vasopressin sehr ähnlich. Es konnte jedoch bis heute in der Natur nicht nachgewiesen werden.

1. Chemie

Wie diese konstituiert sich POR 8 aus einem für Vasopressine charakteristischen zyklischen Teil 1-6 und einer linearen Seitenkette aus drei Aminosäureresten. Der Unterschied zu den beiden natürlichen neurohypophysären Hormonen liegt in Position 8. An dieser vorletzten Stelle des Tripeptidanteils steht anstelle von Lysin oder Arginin der Aminosäurerest Ornithin.

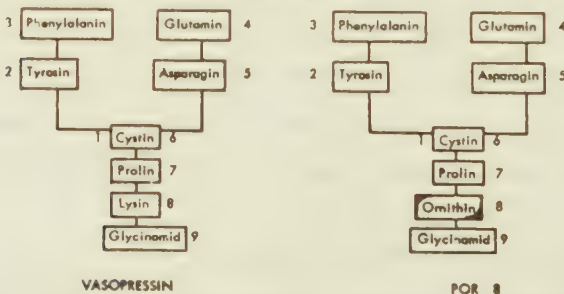


Abb. 4: Schematische Strukturformel von POR 8 und Vasopressin (Schwein)

Ornithin ist eine basischer Aminosäurerest. Seine Basizität ist praktisch mit der des Lysins identisch. Verschieden sind die sterischen Verhältnisse; der Ornithinrest ist kürzer als der Lysinrest; dies bedeutet, daß die Seitenkette in Position 8 kürzer ist als in Lysin-Vasopressin und vergleichsweise in Arginin-Vasopressin (s. Abb. 5).

Es ist bekannt, daß für die antidiuretische Wirkungsstärke eines Peptides nicht nur der basische Charakter des Aminosäurerestes bedeutend ist, sondern auch der Abstand der basischen Gruppe vom linearen Peptidanteil (Berde und Mitarbeiter 1964 (9)). Vergleicht man beide Vasopressine - Lysin-Vasopressin und Ornithin-8-Vasopressin - miteinander, so ergibt sich die interessante Feststellung: bei praktisch gleicher Basizität ist die Seitenkette, die die basische Gruppe trägt im Falle POR 8 kürzer und die antidiuretische Wirkung erheblich geringer (s. Abb. 5).

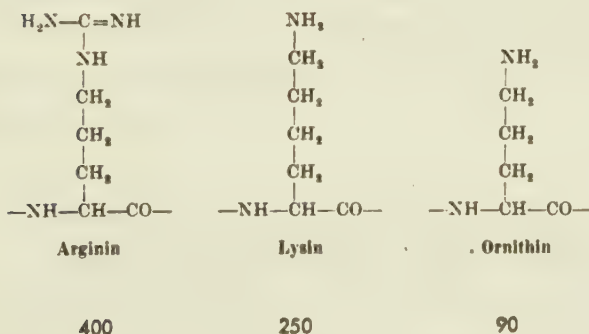


Abb. 5: Darstellung der Seitenketten in Position 8 der beiden in der Natur vorkommenden Vasopressine: Arginin⁸-Vasopressin und Lysin⁸-Vasopressin und eines der synthetischen Analoga: Ornithin⁸-Vasopressin = POR 8. Die darunter angegebenen Zahlen entsprechen den antidiuretischen Wirkungsstärken (Internationale Einheiten pro Milligramm) und beziehen sich auf die Ratte (Berde und Mitarbeiter 1964).

2. Pharmakologie

Die biologischen Haupteigenschaften von POR 8 wurden in den fünf konventionellen Testverfahren ermittelt:

1. Am isolierten Rattenuterus nach Holton (34)
2. Am Blutdruck des Hahns nach Coon und Thompson (25) (63)
3. An der Milchdrüse des laktierenden Kaninchens nach (27) (6)
4. Am Blutdruck der Ratte nach (26) (16)
5. An der Diurese der mit Alkohol narkotisierten und Wasser belasteten Ratte nach (38) (58) (7)

Die biologischen Aktivitäten wurden nach den Tests zur Standardisierung der Hypophysen-Hinterlappenhormone geprüft. Dabei diente der dritte internationale Standard für oxytocische, vasopressorische und antidiuretische Substanzen als Referenzstandard (3). Die Werte sind in Tabelle 6 enthalten. Zum Vergleich sind auch die Werte von Arginin-Vasopressin, Lysin-8-Vasopressin und Octapressin angeführt.

Biologische Aktivität von POR 8 im Vergleich zu L ⁸ -Vasopressin und Octapressin in i. E./mg						
Neurohypophysäre Peptide	Uterus (Ratte in vitro)	Blutdruck (Hahn)	Milchdrüsen (Kaninchen)	Blutdruck (Ratte) P	Antidiurese (Ratte) A	P/A
ARG ⁸ -Vasopressin	~ 20	~ 60	~ 70	~ 400	~ 400	1
LYS ⁸ -Vasopressin	5 ± 0,8	40 ± 3	60 ± 10	270 ± 20	280	1
Octapressin (Phe ⁷ -Lys ⁸ -Vasopressin)	~ 0,3	~ 0,15	~ 2,3	86 ± 7	30 ± 2	2,7
POR 8 (Orn ⁸ -Vasopressin)	10 ± 2	21 ± 1	~ 50	240 ± 20	68 ± 17	4,1

Oxytocinartige Wirkung

Vasopressinartige Wirkung

Abb. 6: Biologische Aktivität von POR 8 im Vergleich zu Lysin⁸-Vasopressin und Octapressin in iE/mg

Aus dieser Tabelle kann man ersehen, daß durch die Einführung eines Ornithinrestes in Position 8 des Vasopressinmoleküls die antidiuretische Wirkungskomponente nahezu verdrängt, während der vasopressorische Effekt enorm gesteigert wird. Er übertrifft größenordnungsmäßig den von Lysin-Vasopressin und nähert sich dem des natürlichen menschlichen Hormons. Das Verhältnis pressorische antidiuretische Aktivität ist zugunsten der ersteren auf 4 : 1 verschoben; während die beiden pharmakologischen Qualitäten bei den in der Natur vorkommenden Vasopressinen im Verhältnis 1 : 1 stehen.

Die oxytocinähnlichen Eigenschaften können vernachlässigt werden; sie sind - wie bei den natürlichen Vasopressinen - kaum ausgeprägt.

POR 8 ist somit eine Substanz mit selektiv gefäßverengender Wirksamkeit. Der lokalvasokonstriktorische Effekt, wie er klinisch vor allem bei subcutanen Infiltrationen erwünscht und beobachtet wird, ist 1945 in einem Standardverfahren (18) untersucht worden, in welchem die Verlängerung der Anaesthesiedauer mit 0,5 %igem Procain im Vergleich zu anderen in der Klinik gebräuchlichen Vasokonstriktoren bestimmt wird.

3. Klinisch-experimentelle Untersuchungen

In Anlehnung an ihre vergleichenden Untersuchungen von Octapressin und den Katecholaminen (s. S. 14) haben Klingenström und Mitarbeiter nun unter ganz ähnlichen Versuchsbedingungen und Versuchsanordnungen die lokalischämisierende Wirkung und eventuelle Nebenwirkung von POR 8 klinisch-experimentell zu differenzieren versucht (45). Ihre Untersuchungen sollten Auskunft geben über:

- 1) Farbreaktionen der Haut nach subcutaner Infiltration
- 2) Sauerstoffspannung in den ischämisierten Gebieten
- 3) Überlebensrate von Hautläppchen

- 4) Per- und postoperative Blutungen
- 5) Latenzzeit
- 6) Die niedrigste Dosis, die einen adäquaten lokalvasokonstriktorischen Effekt ausübt.

Ad 1) Farbreaktionen der Haut:

An zehn Versuchspersonen wurden die Farbreaktionen der Haut des Vorderarms nach subcutaner Infiltration eines Lokalanaesthetikums, dem Adrenalin- bzw. POR 8 zugesetzt war, beobachtet.

Ergebnis: An allen infiltrierten Stellen bildete sich eine initiale Hautblässe aus; in den durch Adrenalin ischämisierten Hautbezirken zeigte sich etwa eine Stunde nach der Infiltration nach anfänglicher Blässe eine zunehmende fleckige Cyanose. Diese fehlte völlig in den durch POR 8 ischämisierten Zonen.

Ad 2) Sauerstoffspannung:

Bei der Messung der Sauerstoffspannung in den infiltrierten Arealen fällt auf, daß der oben beschriebene hyperaemische Effekt in den durch Adrenalin ischämisierten Gebieten verursacht wird durch eine verminderte Sauerstoffversorgung des Gewebes; während die Sauerstoffspannung in den durch POR 8 ischämisierten Hautbezirken nicht wesentlich abfällt.

Ad 3) Überlebensrate von Hautlappchen:

Unter den gleichen Versuchsbedingungen, wie sie in (43) beschrieben sind, nur unter Verwendung von POR 8 und einem Oxytocinanalogen, beobachtete man die Neigung zur Nekrosebildung bei der Ratte nach subcutaner Injektion eines Lokalanaesthetikums, dem Adrenalin bzw. die oben erwähnten Vasokonstriktoren zugesetzt waren.

Das Ergebnis zeigt auch hier, daß die Hautlappchen in dem durch Adrenalin ischämisierten Hautbezirk vorwiegend nekrotisch geworden und nur wenige

ohne Gewebsschädigungen erhalten geblieben sind. Anders verhält es sich im Bereich der POR 8 Infiltration: Hier ist die Überlebensrate der Hautläppchen am größten.

Ad 4) POR 8 als Hämostypticum:

Im doppelten Blindversuch wurde bei mehr oder weniger kleinen chirurgischen Eingriffen an insgesamt 144 Patienten die Blutung am Anfang und während der Operation bestimmt und die Neigung zur Hämatombildung beobachtet. Index war das persönliche Ermessen des Operateurs, der sich an vier vorgegebene Wertungen halten mußte:

1. kein hämostatischer Effekt, 2. mäßiger, 3. ausreichender, 4. guter bis sehr guter Effekt.

Die Anaesthesie wurde mit Prilocain durchgeführt, dem Adrenalin und vergleichsweise POR 8 und Ornithin-Oxytocin als Vasokonstriktoren zugegeben waren.

Ergebnis: POR 8 übt nahezu die gleiche hämostatische Wirkung aus wie Adrenalin, in der Dosierung 1 : 100 000; Postoperative Hämatome sind nur vereinzelt aufgetreten; am häufigsten nach Adrenalin.

Ad 5) Latenzzeit:

Die Methode ist die gleiche wie sie in (44) beschrieben ist. Sie beruht auf einem fotografischen Vergleich des hämostatischen Effektes. Fotografiert werden die lokalischämisierten Hautbezirke der Versuchspersonen, nachdem die Haut durch ein Elektrodermatom entfernt worden ist. Ausgewertet wird nach einer Fünf-

Punkte-Skala:

- 0 bedeutet kein hämostatischer Effekt
- 1 geringer
- 2 gemäßiger
- 3 zufriedenstellender
- 4 guter bis sehr guter hämostatischer Effekt.

Nach diesen Untersuchungen tritt bei beiden Substanzen Adrenalin und POR 8 die hämostatische Wirkung gleich schnell und nahezu gleich stark ein; nur der Wirkungseintritt von Ornithin-Oxytocin ist etwas verzögert.

Ad 6) Bestimmung der niedrigsten Dosis, die einen adäquaten vasokonstriktori-
schen Effekt ausübt; Beobachtungen über das Auftreten reaktiver Hyperämie:
Zetterström und Vinnars (67) berichten über Octapressin, daß relativ niedrige Do-
sen genügen, um eine ausreichend lange anaesthetische Wirkung zu erzielen.
Durch die⁵⁹Arbeiten wurden Klingenström und Mitarbeiter angeregt, die gleichen
Versuche für Adrenalin und die beiden vasokonstriktorisches Peptide POR 8 und
Ornithin⁸-Oxytocin durchzuführen. Nach subcutaner Infiltration eines Lokalan-
aesthetikums, dem einerseits Adrenalin 1 : 100 000, andererseits POR 8 bzw.
Ornithin-Oxytocin in verschiedenen Konzentrationen beigelegt waren, werden
an beiden Vorderarmen von fünf Versuchspersonen Blässe, Zyanose und Hyperämie
beobachtet und ausgewertet.

Ergebnis: Eine Konzentration von 0,05 - 0,01 internationaler Einheiten pro ml
der Substanzen POR 8 und Ornithin-Oxytocin ruft eine adäquate lokalischämi-
sierende Wirkung hervor. Niedrigere Dosen haben keinen Effekt. Eine reaktive Hy-
perämie ist in dreien von zehn Fällen aufgetreten und diese nur in den durch Adre-
nalin infiltrierten Hautbezirken.

4. Klinische Prüfungen

POR 8 ist in seiner Eigenschaft als Hämostatikum in den verschiedenen Fachge-
bieten der Chirurgie, Gynäkologie, Geburtshilfe, Hals-, Nasen- und Ohren-
Heilkunde und Zahnmedizin von mehr als 40 Untersuchern geprüft worden. Das
Patientengut erstreckt sich über mehr als 3 000 Fälle aller Altersstufen vom Kin-
desalter bis zu 80 Jahren. Die klinischen Ergebnisse sind folgende:

In

- 81,7 % der Fälle gute bis sehr gute Wirkung
- 1,2 % der Fälle mäßige
- 0,7 % der Fälle blieb der ischämisierende Effekt aus, während
- 16,4 % nicht zu beurteilen waren. (Persönl. Sandoz-Information)

Hieraus wird ersichtlich, daß die vasokonstriktorische Wirksamkeit von POR 8 der des Adrenalins ebenbürtig ist.

Der Wirkungseintritt wird verschieden angegeben. Im Durchschnitt mit 3 bis 5 Minuten; die Wirkungsdauer von 30 Minuten bis 3 1/2 Stunden. Diese unterschiedlichen Angaben bezüglich der Wirkungsdauer dürfen einerseits von der Dosierung und andererseits von dem verwendeten Lokalanästhetikum abhängig sein. Es muß erwähnt werden, daß es sich bei der Beurteilung des Wirkungseintrittes und der Wirkungsdauer nicht um klinisch-experimentelle Untersuchungen handelt, sondern um rein klinische. Daher ergibt sich zum Teil eine ungenaue Beurteilung.

Dosierung

Die Durchschnittsdosen liegen bei 3 bis 5 internationalen Einheiten pro 30 ml Lokalanästhetikum oder physiologische Kochsalzlösung. Dabei werden die höheren Dosen meist in der Gynäkologie und Geburtshilfe, die geringeren Dosen bei Tonsillektomien und anderen Operationen im Bereich der Otorhinolaryngologie verwandt.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit ist nach den bisherigen Ergebnissen sehr gut. Im Gegensatz zu Adrenalin verursacht POR 8 keinerlei kardiovaskuläre Störungen, auch nicht in Verbindung mit Fluothannarkose. Vereinzelt beobachtet man Gesichtsrötung; gelegentlich eine leichte Blutdrucksteigerung um 10 bis 20 %, die nicht aus-

reicht, um als Nebenwirkung gedeutet zu werden. Schocksymptome sind nie aufgetreten. Selten wird über eine vermehrte Darmperistaltik berichtet. Nur fünf Nachblutungen sind aus dem großen Krankengut bekannt geworden; wobei der unmittelbare Zusammenhang mit POR 8 nicht unbedingt gesichert scheint; zwei dieser Nachblutungen sind erst am 19. und 13. Tag post operationem aufgetreten.

Zusammenfassung

Nach den bisherigen Ergebnissen scheint POR 8 alle Voraussetzungen eines guten Vasokonstriktors als Zusatz zu einem Lokalanästhetikum zu erfüllen: rascher Wirkungseintritt, günstige Verlängerung der Anaesthesiedauer, stark ischämisierender Effekt, wodurch die Blutungsgefahr per- und intra operationem erheblich herabgesetzt wird; keine toxischen Nebenwirkungen, weder lokal noch allgemein.

V. Physiologische Vorbemerkungen

1. Oberflächensensibilität

Nach den Untersuchungen von Head unterscheidet man protopathische und epikritische Nerven. Erstere sind einfacher Natur und diffuser verteilt. Ihre Erregung führt zu unangenehmen und schlecht lokalisierbaren affektiv verhafteten und subjektiven Antworten (viszerale Sensibilität). Letztere liegen dichter, genauer verteilt und liefern bei ihrer Reizung fest umrissene gut lokalisierbare und objektivierbare Berührungs-, Temperatur- und Schmerzempfindungen (Oberflächen- und Tiefensensibilität).

Bestimmte dichtliegende Punkte der Hautoberfläche, zwischen denen für den betreffenden Reiz völlig unempfindliche Punkte liegen (Kilian 40), erlauben folgende Unterscheidungen:

- a) Druckperzeption, b) Temperaturempfindung, c) Schmerzperzeption.

Schmerzperzeption: Bedient man sich feinsten punktförmiger Schmerzreize, z. B. durch Druck mit dem von Frey'schen Stachelhaar, so läßt sich zeigen, daß durchaus nicht die gesamte Oberfläche der Haut schmerzempfindlich ist. Die Schmerzauslösung ist vielmehr an bestimmte Schmerzpunkte gebunden. Sie kommen auf der Haut weit zahlreicher und einheitlicher verteilt vor, als die Druck- und Temperaturpunkte; durchschnittlich etwa 50 bis 200 pro cm^3 . Ihre Erregungsschwelle liegt höher als bei den Druckrezeptoren, so daß bei schwacher Reizung, d. h. bei natürlichem Kontakt mit Gegenständen, Wärme etc. nur die Druck- und Temperaturrezeptoren antworten. Im allgemeinen lassen sich die Schmerzrezeptoren nur zu reiner Schmerz- nicht aber zur Berührungsempfindung reizen, und zwar durch punktförmige thermische, chemische oder elektrische Reize. Der reine Oberflächenschmerz tritt also nur unter eingeeengten Reizbedingungen auf, z. B. Nadelstich. Seine gute Lokalisierbarkeit beruht auf der Dichte und Überlappung der Rezeptorennetze.

2. Hauttemperatur

Vom Innern des Organismus nach außen findet ein dauernder Wärmestrom statt (56); da die äußeren Teile des Körpers, vor allem die Haut, eine niedrigere Temperatur als die innere aufweisen. Einmal, weil die Temperatur der Umgebung gewöhnlich niedriger ist, zum anderen, weil bei höherer Umgebungstemperatur durch Wärmeentzug (Schweißsekretion) die Hauttemperatur niedriger als die Innentemperatur gehalten wird. Man unterscheidet demnach einen homoiothermen Körperkern von der Körperschale; die Grenze zwischen beiden ist variabel. Beim Menschen kann die Durchblutung und damit die Temperatur der ganzen Hautoberfläche verändert werden: 1. Im Rahmen der Stoffwechselregulation, 2. Im Dienste der Kreislaufregulation. Die Hautgefäße spielen für die Kreislaufregulation eine recht bedeutende Rolle (kollaterale Vasokonstriktion), da ihr Widerstand bei Erhöhung des

Sympathikus tonus erheblich ansteigen kann - ebenso für die Verteilung des Blutvolumens, da die Kapazität des subpapillären Venenplexus groß ist (vgl. Kapazitätsgefäße).

Für die Faktoren im Rahmen der Thermoregulation weist das Gefäßnetz der Haut eine anatomische Besonderheit auf: besonders reichliche arteriovenöse Anastomosen, die auf Sympathikusreizung (Adrenalin oder NOR Adrenalin) verengt, sogar verschlossen werden und durch gefäßerweiternde Stoffe, z. B. Histamin eröffnet werden. Dadurch kann die Änderung der Durchblutungsgröße und damit die Hauttemperatur extreme Werte annehmen, z. B. an der Hand verhält sie sich bei Kälte und Wärme wie 1 : 30.

Diese Veränderungen können einmal auf nervösem Wege, zum anderen durch direkte lokale Wirkung zustande kommen.

B. Methodik

1. Versuchsplan

An 20 freiwilligen Versuchspersonen (10 weiblichen und 10 männlichen) wurde im Vergleich zu Adrenalin die vasokonstriktorische Wirksamkeit und Dosis-Wirkungs-Relation von POR 8 als Zusatz zum Lokalanaestheticum Mepivacain[†]) geprüft. Im doppelten Blindversuch, in drei Versuchsreihen, wurden jeder Versuchsperson gleiche Mengen der Testsubstanzen an je zwei kongruenten Stellen der Streckseiten beider Unterarme in Form von Rhomben mit etwa 3 cm Kantenlänge, subcutan injiziert. Das Lokalanaestheticum lag in einer 0,5 %igen Lösung vor.

Die Testsubstanzen in folgenden Konzentrationen:

Adrenalin 1 : 100 000

Adrenalin 1 : 200 000

POR 8 3 internationale Einheiten pro 10 ml

POR 8 1 internationale Einheit pro 10 ml.

[†]) = Scandicain, Fa. M. Woelm - Eschwege.

Die erste Versuchsreihe bestand aus einer Gruppe von vier männlichen und vier weiblichen Versuchspersonen. Es wurden je 4 cm^3 der folgenden Testsubstanzen in jeden Rhombus appliziert: Mepivacain ohne Zusatz; Mepivacain mit Adrenalin 1 : 200 000; Mepivacain + POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml; MEpi-
vacain + POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml.

Die zweite Versuchsreihe bestand nur aus vier Versuchspersonen, zwei weiblichen und zwei männlichen. Hier wurden je 2 cm^3 der Testsubstanzen in jeden Rhombus injiziert. Die Testsubstanzen waren: Mepivacain + POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml; Mepivacain + POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml.

Die dritte Versuchsreihe bestand wieder aus einer Gruppe von acht Versuchspersonen, vier weiblichen und vier männlichen Geschlechtes. Appliziert wurden - wie in der ersten Versuchsreihe - je 4 cm^3 der Testsubstanzen in jeden Rhombus. Im Unterschied zu der ersten Versuchsreihe aber wurde hier Scandicain ohne Zusatz als Testsubstanz durch Mepivacain + Adrenalin 1 : 100 000 ersetzt.

Die Aufteilung der Substanzen erfolgte nach einem lateinischen Quadrat, so daß alle Substanzen an jeder Stelle des Unterarmes einmal injiziert wurden.

	Rechter Arm		Linker Arm	
	proximal	distal	proximal	distal
1. Versuchsperson	A	B	C	D
2. Versuchsperson	D	C	B	A
3. Versuchsperson	C	A	D	B
4. Versuchsperson	B	D	A	C

Versuchsplan; A, B, C und D bezeichnen die verschiedenen getesteten Substanzen.

Dieses lateinische Quadrat hat die Aufgabe, störende Einflußfaktoren, wie sie z. B. durch die Variabilität der Versuchspersonen selbst gegeben sind, nach Mög-

lichkeit auszuschalten. Durch die Tatsache, daß jede Versuchsperson gleichzeitig alle vier Medikamente erhält, wird dieser Einfluß eliminiert. Weitere Einflußfaktoren sind die Lokalisation der Injektionen und die geschlechtsbedingte Variabilität. Letzterer begegnet man, indem in jeder Versuchsreihe die gleiche Anzahl weiblicher und männlicher Versuchspersonen getestet werden. Die Lokalisation als möglicher Einflußfaktor wird eliminiert auf Grund der Anordnung innerhalb des lateinischen Quadrates: Jede Substanz wird an jeder Injektionsstelle nur einmal appliziert.

Injektionen und Messungen wurden stets in gleicher Reihenfolge rechts proximal, rechts distal, links proximal, links distal durchgeführt.

Bestimmt wurden Analgesie und Temperaturänderung innerhalb des Rhombus. Die Infiltration dauerte im Durchschnitt etwa 5 bis 8 Minuten. Unmittelbar danach wurde mit den Messungen begonnen. Zunächst in der ersten Viertelstunde im Abstand von 5 Minuten. In der folgenden Halbenstunde^{im} Abstand von 10 Minuten, später im Abstand von 15 Minuten bis zum Ende der Analgesie bzw. der Temperaturänderung.

Zur Überprüfung der Temperaturänderung benutzten wir ein Lichtmarkenmeßgerät^{†)} mit einem Thermoelement, das der ischämisierten Infiltrationsstelle aufgelegt wird. Das Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Differenzmessung, wobei die Differenz der Temperatur an der Meßstelle zur sog. Bezugstemperatur am Gerät bestimmt wird. Die Bezugstemperatur wurde vor Beginn der Versuche eingestellt. Sie konnte jedoch infolge äußerer Einflüsse im Verlaufe der Versuchsreihen nicht konstant gehalten werden. Da aber zum gleichen Zeitpunkt immer alle Testsubstanzen untersucht wurden, beeinflußt die Änderung der Bezugstemperatur den Tempera-

†) Type THLS 1265 Hartmann u. Braun AG Frankfurt/Main.

turvergleich zwischen den Testsubstanzen nicht. Die Temperaturmessung wurde bis zum Ende der Analgesie durchgeführt. Die Versuchspersonen waren angehalten, den Raum nicht zu verlassen, nicht zu rauchen und keine coffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen.

Zur Beurteilung der Schmerzempfindung verwendeten wir ein sog. Algesimeter nach Dr. Kaltenbach, das im Prinzip der von Frey'schen Stachelborste entspricht. Es handelt sich um ein drehbleistiftartiges Instrument mit einer nach hinten durch eine Feder elastisch fixierten Stahlnadel, deren Spitze am vorderen Ende des Instrumentes herausragt. Beim Aufsetzen des Instrumentes (Gegendruck) schiebt sich die Nadel in den Stift zurück. Die Feder ist stufenweise regulierbar (0-7). Je nach Einstellung der Feder wird ein mehr oder weniger starker punktförmiger Druck ausgeübt. Bei stärkster Federspannung beträgt er z. B. 2 670 g/qmm. Dieser Druck ist verantwortlich für die Größe der Schmerzempfindung. Ist die Feder auf starken Druck eingestellt, bedeutet dies große Schmerzempfindung; bei schwachem Druck entsprechend kleinere Schmerzempfindung.

Die Schmerzunempfindlichkeit wurde in der Mitte des Rhombus überprüft und vergleichsweise auf der normalen Haut. Um eine hinreichende Aussage über die Verlängerung der analgetischen Wirkung von POR 8 zu gewinnen, haben wir: Latenzzeit, Wirkungszeit und Regressionszeit bestimmt.

Die Latenzzeit ist diejenige Zeit, die bis zum Einsetzen der analgetischen Wirkung verstreicht. Schon die ersten Versuche machten eine Latenzzeit unwahrscheinlich. Bereits unmittelbar nach der Injektion konnte man bei allen Versuchspersonen eine völlige Schmerzunempfindlichkeit wahrnehmen.

Die Wirkungszeit umfaßt den Zeitabschnitt zwischen dem Eintritt völliger Schmerzfreiheit und dem Beginn einer leichten Empfindung. Sie entspricht der eigentlichen Analgesiedauer. Chirurgische Eingriffe können in dieser Phase vorgenommen werden.

Die Regressionszeit liegt sozusagen am Ende der Gesamtwirkungszeit. Es ist die Zeit, in der die analgetische Wirkung allmählich nachläßt. Sie liegt zwischen dem Einsetzen einer leichten Empfindung, wobei der Nadelstich gerade eben wahrgenommen wird - zwischen dem anaesthesierten Bezirk und der normalen Haut jedoch noch ein erheblicher Unterschied besteht - und dem völligen Ende der Analgesie; also dem Zeitpunkt, zu dem der Schmerzreiz (Nadelstich) im infiltrierten Hautbezirk und auf der normalen Haut gleich stark empfunden wird.

Hinsichtlich der zu bestimmenden Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeit setzen wir für die Auswertung innerhalb der erhobenen Meßwerte drei markante Zeitpunkte fest:

1. Den Zeitpunkt der völligen Schmerzunempfindlichkeit
2. Den Zeitpunkt des Einsetzens einer gerade eben wahrnehmbaren Empfindung
3. Den Zeitpunkt, zu dem die Analgesie völlig aufgehoben ist.

Die Ergebnisse werden nach Wirkungszeit, Regressionszeit und Temperaturänderung geordnet und in chronologischer Reihenfolge der Versuchsreihen besprochen.

2. Statistische Auswertung

Die Auswertung experimenteller Versuche zeigt stets eine, durch beeinflussende Faktoren nicht zu erklärende Unschärfe der beobachteten Werte, die als Versuchsstreuung oder Versuchsfehler bezeichnet wird. Die Größe der Versuchsstreuung beeinflusst in unterschiedlichem Maße die erhaltenen Mittelwerte. Eine große Versuchsstreuung kann trotz fehlender Unterschiede zu erheblichen Mittelwertsdifferenzen führen. Beobachtete Mittelwerte sind deshalb ohne Analyse der Streuung nicht zu bewerten.

Die statistische Auswertung geht zunächst von der Annahme aus, daß Mittelwertsdifferenzen nur durch die Streuung bedingt sind (Nullhypothese). Durch Berech-

nung wird geprüft, wie groß bei der vorhandenen Streuung die Wahrscheinlichkeit für die beobachteten Differenzen ist.

Liegen die Unterschiede innerhalb der durch die Versuchsstreuung gegebenen Grenzen, ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß und die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden. Sind die Differenzen jedoch größer, wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen derartiger Unterschiede bei der beobachteten Streuung sehr klein, so daß die Nullhypothese abgelehnt und "signifikante" Unterschiede angenommen werden können. Die allgemein angegebenen Grenzen liegen bei einer Wahrscheinlichkeit von 5 % (Unterschied auffällig) bzw. 1 % (Unterschied gesichert) Die berechnete Wahrscheinlichkeit wird gleichzeitig als "Irrtumswahrscheinlichkeit" bezeichnet, da sie die Wahrscheinlichkeit angibt, daß die Annahme "signifikanter" Unterschiede ein Irrtum ist.

Die Auswertung erfolgte nach der mehrfachen Varianzanalyse. Die Varianzanalyse ist ein statistisches Verfahren, das aus der Gesamtstreuung die Streuungen einzelner Einflußgrößen (sog. Faktoren) sowie deren gegenseitige Beeinflussung eliminiert und unabhängig voneinander beurteilt. Beim vorliegenden Versuchsplan konnten durch die Varianzanalyse neben der Streuung zwischen den Versuchssubstanzen die Streuung zwischen den Geschlechtern, den Versuchspersonen und den Injektionsstellen abgegrenzt werden. Durch die verschiedenen Injektionsstellen wurde keine Variabilität verursacht, so daß die Auswertung der 1. und 3. Versuchsreihe nach einem einfachen sog. partiell-hierarchischen Modell (Brownlee) der Varianzanalyse erfolgen konnte.

Tab. 1 (S. 39a) zeigt die Varianzanalyse am Beispiel der Wirkungszeit der Analgesie der 3. Versuchsreihe. Spalte 1 gibt die Ursache der Variabilität an. Die Faktoren

Tabelle 1 Varianzanalyse 1. Versuchsreihe - Analgesie - Wirkungszeit

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	männlich - weiblich (α_i)	5 913.3	1	5 913.3	$MAQ_1/MAQ_{2(1)}$	0.64	-
2(1)	Versuchspersonen ($b(\alpha)_1(i)$)	54 779.7	6	9 129.8	$MAQ_{2(1)}/MAQ_{Rest}$	3.88	$< 0,025$
3	Lokalanästhetika (γ_k)	530 602.3	3	176 867.4	MAQ_3/MAQ_{Rest}	75.25	$< 0,001$
13	Geschl.-Lokalanästh. ($\alpha\gamma_{ik}$)	10 377.3	3	3 459.1	MAQ_{13}/MAQ_{Rest}	1.47	-
Rest	Versuchsstreuung (ϵ_{ijk})	42 301.5	18	2 350.1			
	Total	643 974.1	31				

Modellgleichung $x_{ijk} = \mu + \alpha_i + b(\alpha)_1(i) + \gamma_k + \alpha\gamma_{ik} + \epsilon_{ijk}$ μ = Gesamtmittelwert

Konfidenzintervall (Lokalanästhetika) $c = \sqrt{\frac{2 \cdot 2 \cdot 350.1}{8}} = 24.2$

werden fortlaufend numeriert, wobei 2 (1) im varianzanalytischen Modell andeutet, daß zwischen den Faktoren Geschlecht und Versuchspersonen eine hierarchische Beziehung besteht. Die Wechselwirkung Geschlecht-Lokalanaesthetika gibt an, ob beide Geschlechter unterschiedlich auf die Testsubstanzen reagieren.

Die 2. Spalte (Summe der Abweichungsquadrate = SAQ) kennzeichnet die durch die Faktoren oder Wechselwirkungen verursachten Anteile an der Gesamtvarianz. Die Division der SAQ durch die Anzahl der unabhängigen Werte (Freiheitsgrade = f - Spalte 3) ergibt die sog. Mittleren Abweichungsquadrate (MAQ - Spalte 4), die das Maß für die durch den Einflußfaktor bzw. die Wechselwirkung bedingte Variabilität darstellen. Im F-Test (Spalte 5 und 6) wird geprüft, ob diese Variabilität größer ist, als nach der Versuchsstreuung zu erwarten. Vom vorliegenden Modell der Varianzanalyse ist es abhängig, welches MAQ als Bezugswert im Nenner des F-Tests verwendet werden muß (Spalte 5). Für die Auswertung der Temperaturen sowie der 2. Versuchsreihe ergeben sich gegenüber Tab. 1 Modifikationen, die in den entsprechenden Spalten angegeben werden. Die erhaltenen F-Werte werden nach Tabellen der theoretischen F-Verteilung beurteilt. Die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit wird in Spalte 7 bei Vorliegen von Unterschieden angegeben.

Sind die Differenzen zwischen den Mittelwerten eines Faktors signifikant, gilt diese Aussage zusammenfassend für alle Mittelwerte. Es kann nicht ohne weiteres gefolgert werden, daß zwei bestimmte Mittelwerte sich unterscheiden. Zur Beantwortung dieser Frage wird das sog. Konfidenzintervall für die Differenz zweier Mittelwerte berechnet (Brownlee). Ist die Mittelwertsdifferenz größer als das doppelte Konfidenzintervall, kann ein Unterschied angenommen werden. Für die 1. und 3. Versuchsreihe errechnet sich das Konfidenzintervall k für die Differenz der Mittelwerte zweier Testsubstanzen nach folgender Formel

$$k = \sqrt{\frac{2 \cdot \text{MAQ}_{\text{Rest}}}{g}}$$

C. Versuchsergebnisse

1. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe haben wir die Testsubstanzen so ausgewählt, daß

- 1) der vasokonstriktorische Effekt der neuen Substanz POR 8 gesichert werden kann,
- 2) eine Basiswirkung abgegrenzt,
- 3) eine Relation der lokalvasokonstriktorischen Wirksamkeit von POR 8 gegenüber der Wirksamkeit eines schon bekannten Vasokonstriktors (Adrenalin) bestimmt werden kann.

Um eine Basiswirkung sicher abgrenzen zu können, setzten wir als Vergleichssubstanz das reine Lokalanästhetikum in einer 0,5 %igen Lösung ein. Adrenalin 1 : 200 000 sollte das Verhältnis der pressorischen Wirksamkeit von POR 8 zur pressorischen Wirksamkeit von Adrenalin zum Ausdruck bringen.

ERGEBNISSE:

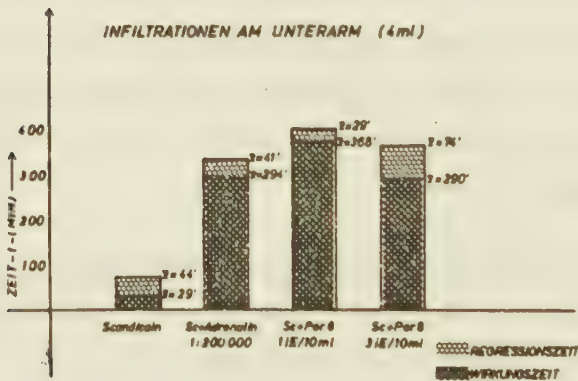


Abb. 7: Ergebnisse der Versuchsreihe I (Analgesie) Mittelwerte der Wirkungs- und Regressionszeit

1) Analgesie

a) Wirkungszeit

Mepivacain allein ohne Zusatz hat einen kurzen Wirkungseintritt und

eine kurze Wirkungsdauer. Sie beträgt im Durchschnitt 29 Minuten.

Adrenalin 1 : 200 000 POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml = 0,1/ml;
POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml = 0,3/ml wirken signifikant
länger als Mepivacain, wodurch die vasokonstriktorische Wirksamkeit von
POR 8 gesichert ist.

POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml weist mit einer durchschnittlichen
Wirkungsdauer von 368 Minuten im Gegensatz zu POR 8 drei internationale
Einheiten pro 10 ml mit 290 Minuten und Adrenalin 1 : 200 000 mit 294 Minu-
ten eine gesichert längere Wirkungszeit auf.

Adrenalin 1 : 200 000 und POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml wir-
ken nahezu gleich lang.

b) Regressionszeit

POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml hat im Vergleich zu den anderen
Testsubstanzen eine deutlich längere Regressionszeit.

Zwischen POR 8 eine internationale Einheit, Adrenalin 1 : 200 000 und Mepi-
vacain lassen sich keine Unterschiede feststellen.

Die männlichen Versuchspersonen weisen eine signifikant längere Regressions-
zeit auf als die weiblichen Versuchspersonen.

2) Temperatur

Die mittlere Temperatursenkung im Verlauf von 360 Minuten ist bei Mepivacain
geringer als bei den anderen Substanzen. Zwischen diesen läßt sich kein Unter-
schied nachweisen.

Mittelwerte

Scandicain	- 2.64 °C
Scandicain + Adrenalin 1 : 200 000	- 3.71 °C
Scandicain + POR 8 drei iE	- 3.50 °C
Scandicain + POR 8 eine iE	- 3.29 °C

Nach diesen Ergebnissen ergibt sich für POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml eine signifikant längere Wirkungszeit als für POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml. Dieses Resultat ist Überraschend und zunächst nicht erklärbar. In einer zweiten Versuchsreihe sollte dieser Effekt überprüft werden.

Zweite Versuchsreihe

Da insgesamt nur zwei verschiedene Substanzen zu testen waren, wurde hierbei die Versuchsanordnung abgeändert. Jede der vier Versuchspersonen (2 weibliche und 2 männliche) erhielt zweimal die gleichen Testsubstanzen; an jedem Arm gleichzeitig beide Substanzen. Die Infiltrationen wurden nach folgendem Schema durchgeführt:

	rechts		links	
	proximal	distal	proximal	distal
1. Versuchsperson	A	B	B	A
2. Versuchsperson	B	A	A	B

Mit dieser Anordnung waren die Versuchsbedingungen, daß jede Substanz an jeder Stelle einmal injiziert sein muß, eingehalten.

ERGEBNISSE:

1) Analgesie (vgl. Abb. 8)

a) Wirkungszeit

Beide Lösungen - POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml und POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml - haben die gleichen Mittelwerte; eine Dosis-Wirkungsrelation läßt sich nicht aufstellen.

b) Regressionszeit

Es gibt keine gesicherten Unterschiede; die Mittelwerte sind sich nahezu gleich.

2) Temperatur

Zwischen beiden Lösungen läßt sich keine Änderung der mittleren Temperatursenkung nachweisen.

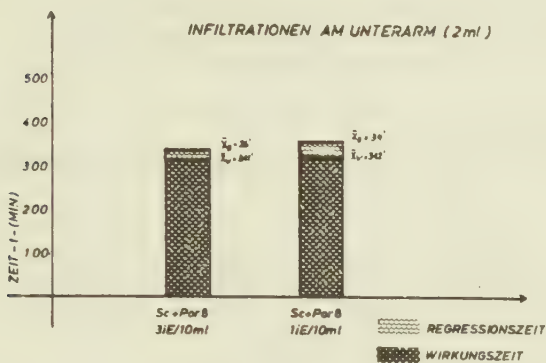


Abb. 8: Ergebnisse der Versuchsreihe II (Analgesie) Mittelwerte der Wirkungs- und Regressionszeit

Dritte Versuchsreihe

Durch die vorausgegangenen Untersuchungen ist die vasokonstriktorische Wirkung von POR 8 gesichert. Mepivacain ist als Vergleichssubstanz nicht mehr erforderlich. Das Interesse konzentriert sich nun auf die Dosis-Wirkungsrelation von POR 8 und vergleichsweise von Adrenalin. Daher wurde anstelle von Scandicain eine zweite Dosierung von Adrenalin (1 : 100 000) in die Testgruppe einbezogen.

ERGEBNISSE:

1) Analgesie (vgl. Abb. 9)

a) Wirkungszeit

POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml, POR drei internationale Einheiten pro 10 ml und Adrenalin 1 : 200 000 wirken gleich lang; damit darf als gesichert gelten, daß zwischen den beiden POR 8-Konzentrationen - POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml und POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml - keine Dosisabhängigkeit der Wirkung besteht.

Adrenalin 1 : 100 000 wirkt wesentlich länger als Adrenalin 1 : 200 000 und die anderen beiden Teilsubstanzen; wahrscheinlich eine deutliche Dosis-Wirkungsrelation für Adrenalin abzeichnend; die höhere Adrenalin-Konzentration bewirkt einen stärkeren vasokonstriktorischen Effekt als die niedrigere Dosierung.

b) Regressionszeit

Die Mittelwerte aller vier Teilsubstanzen stimmen praktisch miteinander überein.

2) Temperatur

Die mittlere Temperatursenkung im Verlauf von 30 Minuten zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Lösungen.

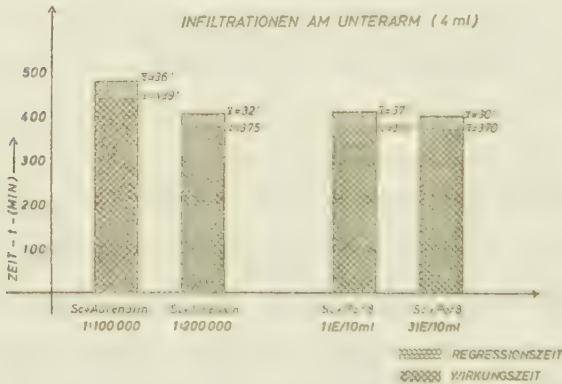


Abb. 9: Ergebnisse der Versuchssreihe III (Analgesie) Mittelwerte der Wirkungs- und Regressionszeit

C. Diskussion

Die Qualität der modernen Lokalanästhetika, die in der Klinik Verwendung finden, ist enorm hoch. Um aber eine anaesthetische Wirkung über einen längeren Zeitraum hinaus zu erreichen, die Toxizität des Lokalanästhetikums herabzusetzen und ein blutleeres Operationfeld zu schaffen, ist die Zugabe eines Vasokonstriktors unbedingt erforderlich. Die herkömmlichen Vasokonstriktoren sind mehr oder weniger sympathikomi-

metische Stoffe, von denen Adrenalin und NOR-Adrenalin am häufigsten in der Lokalanaesthesie verwendet werden. Gerade Adrenalin ist ein sehr wirksames und lang anhaltendes Vasokonstringens. Seine Anwendung ist jedoch infolge schädlicher Nebenwirkungen erheblich eingeschränkt. Diese Nebenwirkungen sind allgemeiner und lokaler Natur: allgemein, besonders von seiten des kardiovaskulären Systems: heterotrope Reizbildung; Arrhythmien, Kammerflimmern; exitus letalis - lokal: die Skala reicht über lokale Reizung (Ödembildung), cutanen und subcutanen Nekrosen bis zu Gangränen. Die Ursache liegt nach neueren Untersuchungen (Mellander 1960, Zweifach 1963, Cerletti und Mitarbeiter 1963) in den Prädispositionsstellen der Hauptangriffspunkte des Adrenalins an verschiedenen Abschnitten der terminalen Strombahn (Folkow 1959). Der vasokonstriktorische Effekt der Katecholamine trifft die Rezeptoren der Resistenz- und der Kapazitätsgefäße. Dies führt zu einer lokalen Stoffwechselsteigerung mit erhöhtem O_2 -Verbrauch (Nordquist und Klingenström) und lokaler Acidose. Gewebshypoxie und Acidose wiederum fördern die Neigung zu postoperativen Hämatomen (Askrog), bakterieller Wundinfektion und verzögerter Wundheilung (Bodvall und Rais). Darüber hinaus wirkt sich eine länger anhaltende Anoxie, eine sozusagen komplette Ischämie-Anoxie, mit Mangel an Blutzucker im Sinne der Entstehung von Nekrosen aus. Diese alte klinische Erfahrung konnte Klingenström 1966 experimentell an der verschwindend kleinen Überlebensrate von Hautläppchen bestätigen.

Die Suche nach ungefährlicheren Substanzen führte zur Entwicklung der synthetischen neurohypophysären Peptide. Sie leiten sich ab von den natürlichen Hormonen des Hypophysen-Hinterlappens: den Vasopressinen. Diese zeichnen sich durch zwei physiologische Haupteigenschaften aus. 1. Hemmung der Ausscheidung von "osmotisch freiem" Wasser und 2. pressorisch vasokonstriktorische Aktivität, wobei die antidiuretische Wirkung die spezifischere ist. Die letztere konnte bisher in der Klinik praktisch nicht ausgenutzt werden. Zielbewußte Modifikationen in der chemischen Struktur der Vasopressine

ermöglichten es, die Spezifität der vasokonstriktorischen Wirkungskomponente so zu erhöhen, daß eine erhebliche Akzentverschiebung im Verhältnis der beiden Aktivitäten pressorische antidiuretische zugunsten der ersteren eingetreten ist. Bei therapeutischer Anwendung kann nun die antidiuretische Wirksamkeit vernachlässigt werden (Berde und Cerletti).

Diese synthetischen Peptide vom neurohypophysären Typ mit selektiv vasokonstriktorischer Wirkung besitzen nachweislich die Nebenwirkungen der Katecholamine nicht, weder generell noch lokal. Dies geht an Hand umfangreicher Studien über Octapressin hervor (siehe Kapitel synthetische Analoga). Ihr pressorischer Effekt trifft in erster Linie im Gegensatz zu Adrenalin die Kapazitätsgefäße der terminalen Strombahn (Berde, Cerletti).

POR 8 = Ornithin⁸-Vasopressin ist eines der zahlreichen synthetischen Peptide aus der Reihe der Vasopressin-Analoga mit selektiv vasokonstriktorischer Wirkung und geringer antidiuretischer Wirkung. Da es therapeutisch vor allem zur lokalen Infiltration verwendet werden soll, schien der Vergleich seines lokal-vasokonstriktorischen Effektes mit Adrenalin angezeigt. Nach den vergleichenden Untersuchungen von Klingenström besitzt es die für diese Peptide typischen Eigenschaften: rascher Wirkungseintritt, günstige Verlängerung der Anaesthesiedauer, stark ischämisierender Effekt, keine toxischen Nebenwirkungen.

Durch die in unseren Experimenten gewählte Versuchsanordnung sollte geprüft werden:

1. Um welchen Betrag die Wirkungsdauer des Lokalanaesthetikums durch POR 8 verlängert wird.
2. In welchem Verhältnis diese Verlängerung zu der des Adrenalins steht.
3. Ob eine Dosis-Wirkungsrelation zu beobachten ist.

Zunächst können wir den raschen Wirkungseintritt von POR 8, den Klingenström experi-

mentell nachgewiesen hat, bestätigen. Eine Latenzzeit konnten wir nicht ermitteln; bei allen Versuchspersonen war unmittelbar nach der Injektion eine völlige Schmerz-unempfindlichkeit aufgetreten.

Überraschend ist das Ergebnis der ersten und dritten Versuchsreihe hinsichtlich der Wirkungszeit. In der ersten Versuchsreihe wirkt eigenartigerweise POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml signifikant länger als POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml. Der aus der dritten Versuchsreihe gewonnene Mittelwert für POR 8 eine internationale Einheit stimmt jedoch genau mit dem aus der ersten Versuchsreihe überein. Betrachtet man nun den Versuchsplan, wonach immer das gleiche lateinische Quadrat verwendet wurde, so fällt auf, daß POR 8 eine internationale Einheit pro 10 ml nie mit dem sehr kurz wirksamen Mepivacain am gleichen Arm kombiniert wurde. Es bestehen Mittelwerts-Differenzen zwischen der ersten und dritten Versuchsreihe bei den Testsubstanzen, die in der ersten Versuchsreihe mit dem kurz wirksamen Mepivacain am gleichen Arm und in der dritten Versuchsreihe mit dem länger wirksamen Adrenalin 1 : 100 000 kombiniert wurden. In diesem Zusammenhang wird die Frage interessant, inwieweit die Kombination mit einer wesentlich kürzer bzw. länger wirksamen Substanz an einem Arm die Mittelwerte bezüglich Wirkungsdauer beeinflussen kann. Vergleiche hierzu die beiden folgenden Tabellen:

1. Tabelle

1. Versuchsreihe

	Adrenalin 1 : 200 000	POR 8 3 IE / 10 ml
Mit Mepivacain	259'	330'
Mit anderen Sub- stanzen am glei- chen Arm	329'	250'

Aus dieser Tabelle kann man ersehen, daß bei der Kombination Adrenalin 1 : 200 000 mit dem kurz wirksamen Mepivacain der Mittelwert kleiner ist als bei der Kombination mit anderen Substanzen.

Die Kombination von POR 8 drei internationale Einheiten pro 10 ml mit Scandicain dagegen hat einen höheren Mittelwert als die Kombination mit anderen Substanzen.

II. Tabelle

3. Versuchsreihe

	Adrenalin 1 : 200 000	POR 8 3 IE/10 ml
Mit Adrenalin 1 : 100 000	383'	383'
Mit anderen Sub- stanzen am glei- chen Arm	363'	358'

Diese Tabelle zeigt: Bei der Kombination mit Adrenalin 1 : 100 000 am gleichen Arm liegen die Mittelwerte höher als bei der Kombination mit anderen Substanzen.

Nach diesem Ergebnis läßt sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob die Kombination mit einer wesentlich kürzer oder länger wirksamen Substanz am gleichen Arm die Wirksamkeit der anderen Testsubstanzen beeinflußt. Trotzdem ist zu erwägen, ob bei weiteren Untersuchungen der Versuchsplan nicht in dem Sinne eine Erweiterung erfahren sollte, daß die Kombination sämtlicher Testsubstanzen an einem Arm möglich wird.

Eine endgültige Klärung des Befundes ist leider nicht möglich.

Nach unseren Untersuchungen ist die durch POR 8 hervorgerufene Verlängerung der Anaesthesiedauer erheblich. Sie entspricht in etwa der vasokonstriktorischen Wirksamkeit von Adrenalin in der Dosierung 1 : 200 000. Die Werte liegen in einem mehr oder weniger engen Grenzbereich von sechs Stunden. Lokale Nebenreaktionen sind nicht aufgetreten. Geschlechtsunterschiede wurden ebenfalls nicht beobachtet. Bezüglich der Abhängigkeit der Wirkung von der Größe der Dosis läßt sich nach unseren Versuchen keine Relation aufstellen. Es scheint, als hätten wir mit den beiden ausgewählten Dosen drei iE/10 ml und eine iE/10 ml den maximal möglichen Effekt von POR 8 erreicht oder bereits überschritten. Wahrscheinlich würde eine noch höhere

Konzentration keine Zunahme der Wirkungsintensität zur Folge haben. Vielleicht wäre eine Abstufbarkeit der Intensität bei niedrigeren Dosierungen möglich. Dies müßte in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden. Die niedrigste Dosis, die einen hinreichenden vasokonstriktorischen Effekt ausübt, liegt nach Klingenström im Bereich von $0,05^0$ - $0,1$ Einheiten pro ml.

Es ist unwahrscheinlich, daß eine chemische Substanz einem Alles- oder Nichts-Gesetz folgt, wie es von der Arbeitsweise des Herzmuskels bekannt ist. Andererseits ist es eine immer wieder klinisch und experimentell beobachtete Tatsache, daß die Wirkungsintensität eines Stoffes nicht allein von einem Einflußfaktor, in unserem Falle von der Konzentration abhängig ist; Sie ist immer eine Resultante verschiedener physikalischer, biologischer und chemischer Vorgänge.

D. Zusammenfassung

POR 8, ein synthetisches Peptid vom neurohypophysären Typ mit selektiv vasokonstriktorischem Effekt, wurde auf seine lokalvasokonstriktorische Wirksamkeit als Zusatz zum Lokalanaestheticum Mepivacain untersucht. Die Versuchsanordnung war so gewählt, daß

1. die Verlängerung der Wirkungsdauer des Lokalanaesthetikums durch POR 8
2. der Vergleich zur Wirkungsdauer eines bekannten vasokonstriktorisches Zusatzes
3. die Dosis-Wirkungsrelation

beurteilt werden konnten.

Als vasokonstriktorische Vergleichssubstanz diente Adrenalin. Im doppelten Blindversuch wurden in drei Versuchsreihen die Lösungen insgesamt 20 freiwilligen Versuchspersonen (10 weiblichen und 10 männlichen) in der Anordnung eines lateinischen Quadrates an den Streckseiten beider Vorderarme subcutan in Form rhomboider Infiltrationen appliziert.

Nach Injektion von 4 ccm Mepivacain unter Zusatz der vasokonstriktorisches Substanzen fanden sich für die Wirkungszeit folgende Mittelwerte:

Ohne Zusatz	29'
Mit POR 8 eine iE/10 ml	368'
Mit POR 8 drei iE/10 ml	335'
Mit Adrenalin 1 : 200 000	335'
Mit Adrenalin 1 : 100 000	439'

Zwischen Adrenalin 1 : 200 000 und den beiden Konzentrationen von POR 8 ließ sich kein Unterschied nachweisen. Die Wirkung von Adrenalin 1 : 100 000 war deutlich länger.

Nach diesen Untersuchungen erweist sich POR 8 als ein dem Adrenalin ebenbürtiges Vasokonstringens. Seine Wirksamkeit entspricht der des Adrenalins in

einer Konzentration von 1 : 200 000. Eine Dosis-Wirkungsrelation konnte nicht ermittelt werden.

Tabelle 2 Varianzanalyse 1. Versuchsreihe - Analgesie - Regressionszeit

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	männlich - weiblich (α_i)	2 628.1	1	2 628.1	$MAQ_1/MAQ_{2(1)}$	8.43	$\leq 0,01$
2(1)	Versuchspersonen ($b(\alpha_{1(i)})$)	1 868.7	6	311.5	$MAQ_{2(1)}/MAQ_{Rest}$	0.57	-
3	Lokalanästhetika (χ_k)	8 828.1	3	2 942.7	MAQ_3/MAQ_{Rest}	5.38	$\leq 0,01$
13	Geschl.-Versuchsp. ($\sigma \chi_{ik}$)	2 290.6	3	763.5	MAQ_{13}/MAQ_{Rest}	1.39	
Rest	Versuchsstreuung (ϵ_{ijk})	9 831.2	18	546.2			
Total		25 446.7	31				

$$\text{Modellgleichung } x_{ijk} = \mu + \alpha_i + b(\alpha_{1(i)}) + \chi_k + \sigma \chi_{ik} + \epsilon_{ijk} \quad \mu = \text{Gesamtmittelwert}$$

$$\text{Konfidenzintervall (Lokalanästhetika)} \quad c = \sqrt{\frac{2 \cdot 546.2}{8}} = 11.7$$

Tabelle 3

Varianzanalyse 1. Versuchsreihe - Temperaturdifferenz

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	männlich - weiblich (α_i)	223.32	1	223.32	MAQ ₁ /MAQ ₂₍₁₎	1.78	
2(1)	Versuchspersonen ($b(\alpha)_{i(i)}$)	756.49	6	126.08	MAQ ₂₍₁₎ /MAQ _{Rest}	670.6	< 0,001
3	Lokalanästhetika (δ_k)	70.94	3	23.65	MAQ ₃ /MAQ ₂₃₍₁₎	7.67	< 0,005
4	Meßzeiten (δ_l)	66.37	13	5.11	MAQ ₄ /MAQ ₂₄₍₁₎	2.45	0,01
13	Geschl.-Lokalanästhet. ($\alpha\delta_{ik}$)	18.13	3	6.04	MAQ ₁₃ /MAQ ₂₃₍₁₎	1.96	-
14	Geschl.-Meßzeiten ($\alpha\delta_{il}$)	128.01	13	9.85	MAQ ₁₄ /MAQ ₂₄₍₁₎	4.73	< 0,001
23(1)	Vper. - Lokalanästhet. ($b\delta(\alpha)_{ik(i)}$)	55.42	18	3.08	MAQ ₂₃₍₁₎ /MAQ _{Rest}	20.6	< 0,001
24(1)	Vper. - Meßzeiten ($b\delta(\alpha)_{il(i)}$)	162.03	78	2.08	MAQ ₂₄₍₁₎ /MAQ _{Rest}	11.06	< 0,001
34	Lokalanästhet. - Meßzeiten ($\delta\delta_{kl}$)	24.79	39	0.636	MAQ ₃₄ /MAQ _{Rest}	3.38	< 0,001
134	Geschl.-Lokalan.-Meßzeiten ($\alpha\delta\delta_{ikl}$)	8.78	39	0.225	MAQ ₁₃₄ /MAQ _{Rest}	1.20	-
Rest	Versuchsstreuung (ϵ_{ijkl})	44.04	234	0.188			
Totale		1 558.32	447				

$$\text{Modellgleichung } x_{ijkl} = \mu + \alpha_i + b(\alpha)_{i(i)} + \delta_k + \alpha\delta_{ik} + a\delta_{ik} + b\delta(\alpha)_{ik(i)} + \delta\delta_{kl} + \alpha\delta\delta_{ikl} + \epsilon_{ijkl}$$

$$\text{Konfidenzintervalle: Lokalanästhetika: } c_L = \sqrt{\frac{2 \cdot 3.08^2}{112}} = 0.235$$

$$\text{Meßzeiten: } c_M = \sqrt{\frac{2 \cdot 2.08^2}{32}} = 0.114$$

Tabelle 4 Varianzanalyse 3. Versuchsreihe - Analgesie - Wirkungszeit

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	männlich - weiblich	413.3	1	413.3	$MAQ_1/MAQ_{2(1)}$	0,05	-
2 (1)	Versuchspersonen	49 073.4	6	8 178.9	$MAQ_{2(1)}/MAQ_{Rest}$	6,85	$\leq 0,001$
3	Lokalanästhetika	27 708.6	3	9 236.2	MAQ_3/MAQ_{Rest}	7,73	$\leq 0,005$
13	Geschl. - Lokalanästh.	764.8	3	254,9	MAQ_{13}/MAQ_{Rest}	0,21	-
Rest	Versuchsstreuung	21 482.8	18	1 193.5			
	Total	99 442.9	31				

Modellgleichung siehe Tabelle 2

$$\text{Konfidenzintervall (Lokalanästhetika)} \quad c_L = \sqrt{\frac{2 \cdot 1 193.5}{8}} = 17.3$$

Tabelle 5 Varianzanalyse 3. Versuchsreihe - Analgesie - Regressionszeit

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	männlich - weiblich (a_i)	253.1	1	253.1	$MAQ_1/MAQ_{2(1)}$	2.8	-
2(1)	Versuchspersonen ($b(a)_{i(1)}$)	534.4	6	89.1	$MAQ_{2(1)}/MAQ_{Res}$	0.5	-
3	Lokalanästhetika (k)	281.3	3	93.8	MAQ_3/MAQ_{Res}	0.55	-
13	Geschl.-Lokalanästhet. (a_{ik})	365.6	3	121.9	MAQ_{13}/MAQ_{Res}	0.7	-
Rest	Versuchsstreuung (e_{ijk})	3 065.6	18	170.3			
	Total						

Modellgleichung siehe Tabelle 2

Tabelle 6 Varianzanalyse - 3. Versuchsreihe - Temperaturdifferenz

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	männlich - weiblich (α_i)	10.745	1	10.745	$MAQ_1/MAQ_{2(1)}$	0.34	-
2 (1)	Versuchspersonen ($b(\alpha)_{1(i)}$)	187.079	6	31.180	$MAQ_{2(1)}/MAQ_{Rest}$	56.38	$\leq 0,001$
3	Lokalanästhetika (δ_k)	34.728	3	11.576	$MAQ_3/MAQ_{23(1)}$	1.31	-
4	Meßzeiten (δ_i)	258.679	10	25.868	$MAQ_4/MAQ_{24(1)}$	21.55	$\leq 0,001$
13	Geschl.-Lokalanästh. ($\alpha\delta_{ik}$)	8.102	3	2.700	$MAQ_{13}/MAQ_{23(1)}$	0.31	-
14	Geschl.-Meßzeiten ($\alpha\delta_{il}$)	124.741	10	12.474	$MAQ_{14}/MAQ_{24(1)}$	10.39	$\leq 0,001$
23(1)	Vper. - Lokalanästh. ($b\delta(\alpha)_{jk(i)}$)	158.896	18	8.828	$MAQ_{23(1)}/MAQ_{Rest}$	15.96	$\leq 0,001$
24(1)	Vper. - Meßzeiten ($b\delta(\alpha)_{jk(i)}$)	72.030	60	1.200	$MAQ_{24(1)}/MAQ_{Rest}$	2.16	$\leq 0,001$
34	Lokalanästh. - Meßzeiten (δ_{kl})	10.473	30	0.349	MAQ_{34}/MAQ_{Rest}	0.36	-
134	Geschl.-Lokalanästh. - Meßzeiten ($\alpha\delta_{ijk}$)	7.295	30	0.243	MAQ_{134}/MAQ_{Rest}	0.43	-
Rest	Versuchsstreuung ($\epsilon_{ijk }$)	99.611	180	0.553			
	Total	972.379	351				

Modellgleichung siehe Tabelle 3

$$\text{Konfidenzintervall Meßzeiten } c_m = \sqrt{\frac{2 \cdot 1.2}{32}} = 0.274$$

Literaturverzeichnis

- (1) ACHER, R., CHAUVET, J., CHAUVET, M. T. et CREPY, D.: Phylogénie des peptides neurohypophysaires: Isolation de la mesotocine (Ileu⁸-ocytocine) de la grenouille, intermédiaire entre la Sér⁴-Ileu⁸-ocytocine des poissons osseux et l'ocytocine des mammifères.
Biochim. biophys. Acta 90, 613 - 615 (1964)
- (2) ASKROG, V.: Results of 493 anesthetics for inguinal hernia repair.
Anesth. and Analg. curr. Res. 45, 202 - 204 (1966)
- (3) BANKGHAM, D. R. und MUSSETT, M. V.: Third International Standard for posterior pituitary.
Bull. Org. mond. Santé 19, 325 - 340 (1958)
- (4) BARER, G. R.: The action of vasopressin, a vasopressin analogue (PLV 2), oxytocin, angiotensin, bradykinin and theophylline ethylene diamine on renal blood flow in the anaesthetized cat.
J. Physiol. (Lond.) 169, 62 (1963)
- (5) BENNETT, W., CURELOP, S. et BARTTER, F. C.: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Amer. J. Med. 23, 529 - 542 (1957)
- (6) BERDE, B. und CERLETTI, A.: Démonstration expérimentale de l'action de l'ocytocine sur la glande mammaire.
Gynaecologia 144, 275 - 278 (1957)
- (7) BERDE, B. und CERLETTI, A.: Über die antidiuretische Wirkung von synthetischem Lysin-Vasopressin.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 19, 135 - 150 (1961)
- (8) BERDE, B.: Pharmacologie des hormones neurohypophysaires et de leurs analogues synthétiques.
Masson et Cie, Paris 1963
- (9) BERDE, B., BOISSONNAS, R. A., HUGUENIN, R. L. und STÜRMER, E.: Vasopressin analogues with selective pressor activity.
Experientia (Basel) 20, 42 (1964)
- (10) BERDE, B. and CERLETTI, A.: Medizinische und biologische Aspekte von pharmakologischen Arbeiten mit synthetischen Peptiden von neurohypophysärem Typus.
Klin. Wschr. 42, 1159 (1964)
- (11) BERDE, B., SCHALCH, W. R. und DOEPFNER, W.: Über die lokalvasokonstriktorische Wirkung von Octapressin, Adernalin und Hypertensin.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 22, 110 - 119 (1964)
- (12) BERDE, B.: Les analogues synthétiques des hormones neurohypophysaires.
Paris 1965

- (13) BODVALL, B. and RAIS, O.: Effects of infiltration anaesthesia on the healing of incision in traumatized and non-traumatized tissues.
Acta chir. Scandinav., 123, 83 (1962)
- (14) BOLLOVÁS, B.: Oto-rhinolaryngologische Erfahrungen mit Octapressin.
Wien. med. Wschr. 113, 277 (1963)
- (15) BRAUNSTEINER, H.: Endokrine Funktion der Niere.
Wien. klin. Wschr. 79, 178 (1967)
- (16) *Britisch Pharmacopoeica*: London 1958
- (17) BROWNLEE, K. H.: Statistical theory and methodology in science and engineering. New York 1964
- (18) BÜLBRING, E. und WAJDA, J.: Biological comparison of local anaesthetics.
J. pharmacol. exp. Ther. 85, 78 - 84 (1945)
- (19) BURCH, G. E.: Digital Rheoplethysmography.
Circulation 13, 641 (1956)
- (20) BURCH, G. E., PASQUALE de, N. P.: Effect of norepinephrine on the digital veins.
Amer. Heart J. 60, 915 (1960)
- (21) BURCH, G. E.: Rheoplethysmographic studies of digital venous tone and venous activity.
J. Lab. clin. Med. 55, 342 (1960)
- (22) BURGHARDT, E.: Zur Operationstechnik der diagnostischen Konisation.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23, 548 (1963)
- (23) CERLETTI, A., WEBER, H., WEIDMANN, H.: Zur Wirkung von Phenylalanin²-lysin-vasopressin (Octapressin) auf den arteriellen und venösen Anteil eines peripheren Gefäßgebietes.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 21, 394 - 401 (1963)
- (24) CHAN, W. Y. and DYKE, van H. B.: Antidiuretic responses to neurohypophysial hormones and some of their synthetic analogues in dogs and rats.
Endocrinology 71, 536 (1962)
- (25) COON, J. M.: A new method for the assay of posterior pituitary extracts.
Arch. int. Pharmacodyn. 62, 79 - 99 (1939)
- (26) DEKANSKI, J.: The quantitative assay of vasopressin.
Brit. J. Pharmacol. 7, 567 - 572 (1952)
- (27) DYKE, van Ir., H. B., ADAMSON, K., ENGEL, S. L.: Aspects of the Biochemistry and Physiology of the neurohypophyseal hormones.
Recent Progr. Hormone Res. 11, 1 - 41 (1955)
- (28) FOLKOW, B.: The efferent innervation of the Cardiovascular System.
Verh. deutsch. Ges. Kreisf. Forsch. 25, 84 - 96 (1959)
- (29) FOLKOW, B., JOHANSSON, B., MELLANDER, S.: The comparative effects of angiotensin and noradrenaline on consecutive vascular sections.
Acta physiol. scand. 53, 99 - 104 (1961)

- (30) GUHL, U.: Die antidiuretische und pressorische Wirksamkeit von Arginin 8 - Vasopressin, Lysin 8 - Vasopressin und Phenylalanin 2 - Lysin-Vasopressin beim Menschen. Schweiz. med. Wschr. 91, 798 - 804 (1961)
- (31) HARRIS, G.W.: Neural control of the pituitary gland. London 1958
- (32) HERSHEY, S. G., ALTURA, B. M.: Behandlung des Schocks durch Beeinflussung der peripheren Zirkulation mit vasoaktiven Wirkstoffen: eine mikrozirkulatorische Basis für die Therapie. Schweiz. med. Wschr. 96, 1467 - 1471, 1516 - 1522 (1966)
- (33) HOCHULI, E.: Klinische Erfahrungen mit der lokalen Anwendung von Octapressin in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Schweiz. med. Wschr. 92, 654 (1962)
- (34) HOLTON, P.: A modification of the method of Dale and Laidlaw for standardization of posterior pituitary extract. Brit. J. Pharmacol. 3, 328 - 334 (1948)
- (35) HÜGIN, W.: Die Verträglichkeit von Octapressin mit verschiedenen Narkosen. Anaesthesist 11, 185 (1962)
- (36) HUGUENIN, R. und BOISSONNAS, R. A.: Synthèse de l'ORN 8 - vasopressine et de l'ORN 8 - oxytocine. Helv. chem. Acta 46, 1669 - 1676 (1963)
- (37) HUGUENIN, R. L., STÜRMER, E., BOISSONNAS, R. A. et BERDE, B.: Desaminoarginine-vasopressin, an analogue of arginine-vasopressin with high antidiuretic activity. Experientia 21, 68 - 69 (1965)
- (38) JEFFERS, W. A., LIVEZEY, M. M. und AUSTIN, J. H.: A method for demonstrating an antidiuretic action of minute amounts of pitressin: statistical analysis of results. Proc. Soc. exp. Biol. 50, 184 - 188 (1942)
- (39) KEIL, W., VIETEN, H.: Ist der Zusatz von Adrenalin bei der Anaesthetie des Tracheobronchialsystems für die Bronchographie noch zu verantworten. Fortschr. Röntgenstr. 76, 796 - 797 (1952)
- (40) KILLIAN, H.: Lokalanästhetie und Lokalanästhetika. Stuttgart 1959
- (41) KLINGENSTRÖM, P. and WESTERMARK, L.: Local effects of adrenaline and phenylalanin-lysin-vasopressin in local anaesthesia. Acta anaesth. scand. 7, 131 - 137 (1963)
- (42) KLINGENSTRÖM, P. and WESTERMARK, L.: Local tissue-oxygen tension after adrenaline, noradrenaline and Octapressin in local anaesthesia. Acta anaesth. scand. 8, 261 (1964)
- (43) KLINGENSTRÖM, P., NYLEN, B. and WESTERMARK, L.: Vasoconstrictors and experimental flaps. Acta chir. scand. 131, 187 (1966)

- (44) KLINGENSTRÖM, P. NY-
LEN, B. and WESTERMARK,
L.: A clinical comparison between adrenaline and octapres-
sin as vasoconstrictors in local anaesthesia.
Acta anaesth. scand. in press (1966)
- (45) KLINGENSTRÖM, P.: An experimental and clinical estimation of the local
effects of some new vasoconstrictors.
Proc. 1st int. Congress Anaesthesia, Copenhagen VIII,
366 - 370 (1966)
- (46) KLINGENSTRÖM, P. and
NALEN, B.: Local tissue-pH after adrenaline and synthetic pituitary
posterior lobe hormones in local anaesthesia.
To be published.
- (47) KUSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
Stuttgart 1963
- (48) LÄWEN, A.: Naunyn - Schmiedebergs
Arch. exper. Path. Pharmac. 51, 415 (1904)
- (49) MELLANDER, S.: Comparative studies on the adrenergic neurohormonal
control of resistance and capacitance vessels in the cat.
Acta physiol. scand. 50, 5 - 86 (1960)
- (50) MISSURA, T. und WEDER,
A.: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des
Kreislaufes bei der Tonsillektomie in LA mit vasokonstri-
katorischem Zusatz von Adrenalin bzw. PLV 2.
Pract. oto-rhino-laryng. Basel 24, 249 (1962)
- (51) MOLLER, K. O.: Pharmakologie.
Basel/Stuttgart 1961
- (52) MOLINA, G., FARAH, A.
und KRUSE, R.: Effect of vasopressin and dehydration on protein-bound
sulfhydryl and disulfide groups in renal cells.
Amer. J. Physiol. 204, 541 (1963)
- (53) NICKERSON, M., SUTTER,
M. C.: Angiotensin in Shock.
Canad. Med. Ass. J. 90, 325 - 327 (1964)
- (54) NORDQUIST, P. and
DHUNER, K. G.: Influence of local anaesthetics with vasoconstrictors
upon circulation and metabolism.
Acta anaesth. scand. 5, 63 (1961)
- (55) PASQUALE, de N. P.,
BURCH, G. E.: Angiotensin II, Digital Blood flow and the precapillary
and postcapillary blood vessels of man.
Ann. int. Med. 58, 278 - 292 (1963)
- (56) REIN, H., SCHNEIDER, M.: Einführung in die Physiologie des Menschen.
Berlin - Göttingen - Heidelberg 1960
- (57) SAAMELI, K.: Quantitative comparison between oxytocin and four rela-
ted neurohypophysial peptides on the human uterus in situ.
Brit. J. Pharmacol. 23, 176 - 183 (1964)
- (58) SAWYER, W. H.: Differences in the antidiuretic responses of rats to the intra-
venous administration of lysine and arginine vasopressins.
Endocrinology 63, 694 - 698 (1958)

- (59) SAWYER, W. H., CHAN, W. A. und van DYKE, H.B.: Antidiuretic responses to neurohypophyseal hormones and some of their synthetic analogues in dogs and rats. *Endocrinology* 71, 536 - 540 (1962)
- (60) SCHAUMANN, O.: Naunyn - Schmiedebergs. *Arch. exper. Path. Pharmacol.* 198, 305 (1941)
- (61) SCHWARTZ, W. B., BENNETT, W., CURELOP, S. and BARTTER, F. C.: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.* 23, 529 (1957)
- (62) SHANKS, C. A.: The compatibility of octapressin with cyclopropone, trichlorethylene and hylothane. *N. Z. med. J.* 63, 156 (1964)
- (63) THOMPSON, R. E.: Biological assay of posterior pituitary. *J. Pharmacol. exp. Therap.* 80, 373 - 382 (1944)
- (64) TSAKIRIS, A. und BÜHLMANN, A.: Kreislaufwirkungen eines neuen synthetischen Vasopressins. *Dtsch. med. Wschr.* 88, 46 (1963)
- (65) TSAKIRIS, A.: Effets de l'octapressine sur la circulation hépatique et la pression portale. *Revue médico-chirurgicale des maladies du foie de la rate et du pancreas.* 38, 73 - 178 (1963)
- (66) VIGNEAUD, Du V., RESSLER, Ch., SWAN, J. M., ROBERTS, C. W., KATSOYANNIS, P. G. and GORDON, S.: The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J. Amer. chem. Soc.* 75, 4879 (1953)
- (67) ZETTERSTRÖM, B. and VINNARS, B.: Inverkan av olika octapressin-koncentrationer a durationen av Citanest's lokalanestetiska effekt. *Föredrag under Medicinsk riksstämman, Stockholm 1965*
- (68) ZWEIFACH, B. W.: Microcirculatory effects of PLV 2. In: Pharmacodynamic properties of PLV 2 (Octapressin), Scientific Exhibit, *Fed. Amer. Soc. exp. Biol., Atlantic City, April 1963*
- (69) ARTELT, W.: Die deutsche Zahnheilkunde und die Anfänge von Narkose und Lokalanästhesie. *Zahnärztliche Mitteilungen* 54, 566-569, 671-677, 758-762, 853-856 (1964)
- (70) BRUNN, R. v.: Zur Vorgeschichte der Anästhesie. *Ciba Zeitschrift (Wehr/Baden)* 5, 1988-1998 (1953)
- (71) HEISCHKE-ARTELT, E.: Die Welt der Medizin im Jahr 1859. *Therap. Monat* 9, 314-331 (1959)

Lebenslauf

Am 8. März 1934 wurde ich als Tochter des Grubenbetriebsführers Karl POHL und seiner Ehefrau Käthe, geb. Rupp in Völklingen/Saar geboren. Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Volksschule in Köllerbach, von 1945 bis 1954 das Mädchen-Realgymnasium in Völklingen. Im Wintersemester 1954 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität des Saarlandes. Dort bestand ich 1955 das Vorphysikum und nach dem Wintersemester 1956/57 das Physikum. Während der klinischen Semester studierte ich an den Universitäten Heidelberg, Freiburg, München und Erlangen. In Erlangen legte ich nach dem Sommersemester 1960 das Medizinische Staatsexamen ab. Als Medizinalassistentin war ich in der Städtischen Kinderklinik in Nürnberg und im Knappschafts Krankenhaus in Püttlingen/Saar tätig. Im Mai 1966 erhielt ich die medizinische Approbation.

Seit 1959 bin ich mit dem wissenschaftlichen Assistenten Dr. Joachim DUDECK verheiratet. Ich habe zwei Kinder. Zur Zeit bin ich klinisch nicht tätig.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Nolte möchte ich herzlich danken
für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung
während der experimentellen Untersuchungen.

Mein Dank gebührt auch Herrn Professor Dr. R. Frey für die
stete Förderung der Arbeit und Herrn Professor Dr. Dr. Koller
für die statistische Beratung.

